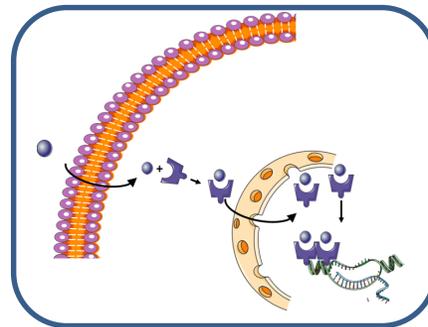




# Pathologies moléculaires des récepteurs

Florence Roucher-Boulez  
florence.roucher@chu-lyon.fr



UE 3: Bases moléculaires et cellulaires des pathologies

18/11/2019

- **Triade ligand-récepteur-signal**
- **Les récepteurs nucléaires**
- **Les récepteurs membranaires**
- **Les réceptopathies**

# Le type de récepteur

- **Fonction du type de signaux**

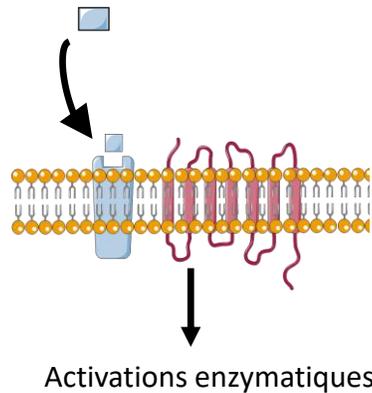
- **Récepteurs membranaires**

- Les signaux = hydrophiles

~~Traverse pas~~ la membrane hydrophobe

ex: les hormones peptidiques (TSH...)

- Effecteur = intracellulaire



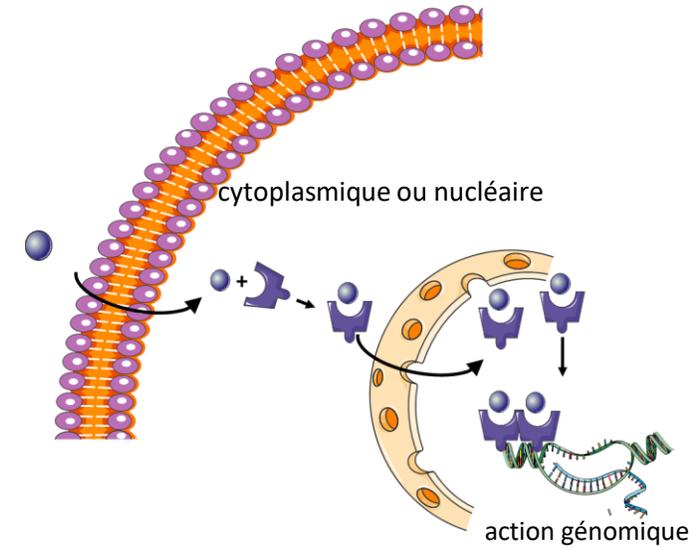
- **Récepteurs intracellulaires**

- Les signaux = lipophiles

Traverse la membrane hydrophobe

Ex: les stéroïdes, les h. thyroïdiennes

- Effecteur = FT induit par l'hormone

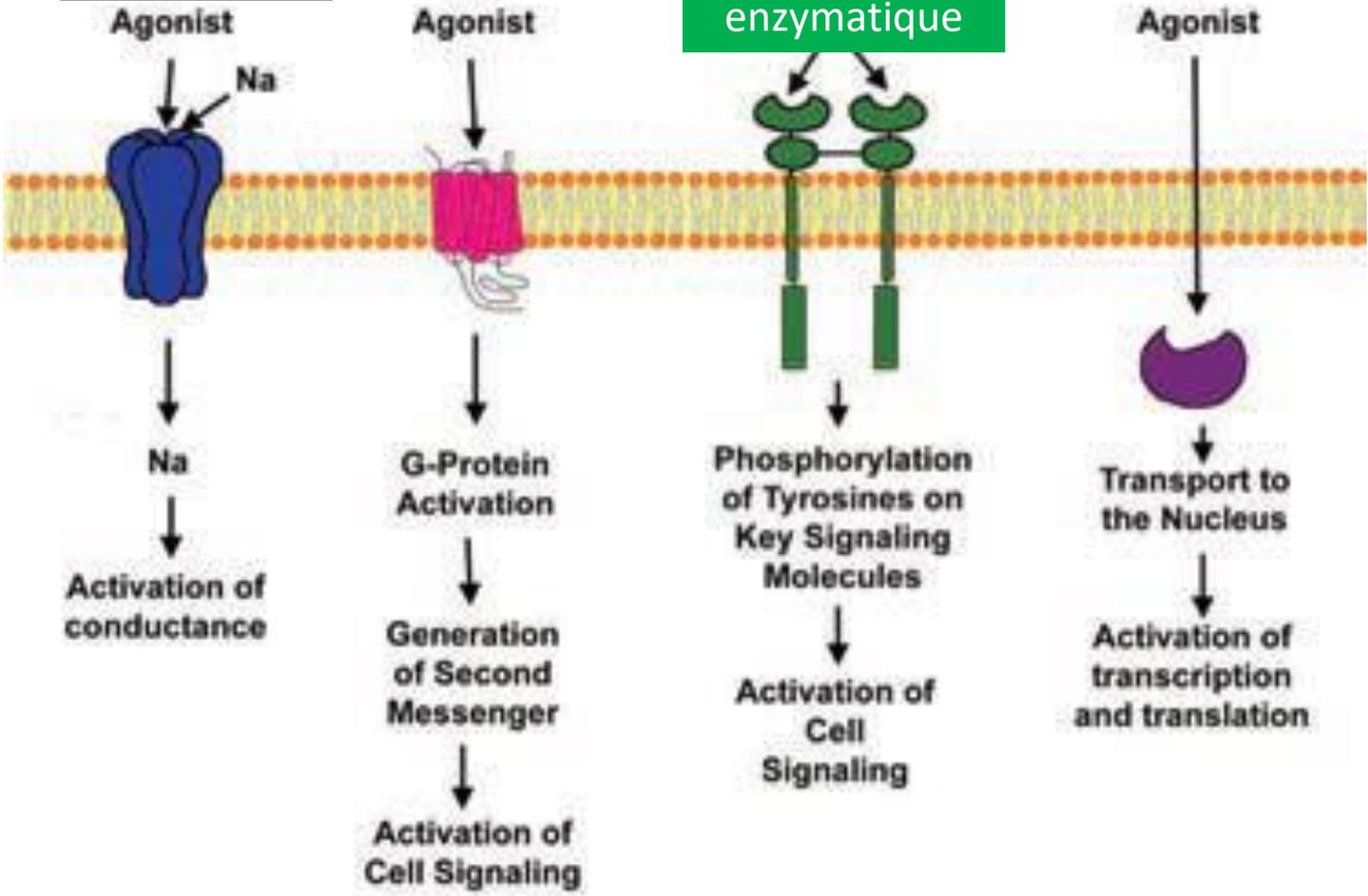


Canaux  
ligand-  
dépendant

RCPG

R à activité  
enzymatique

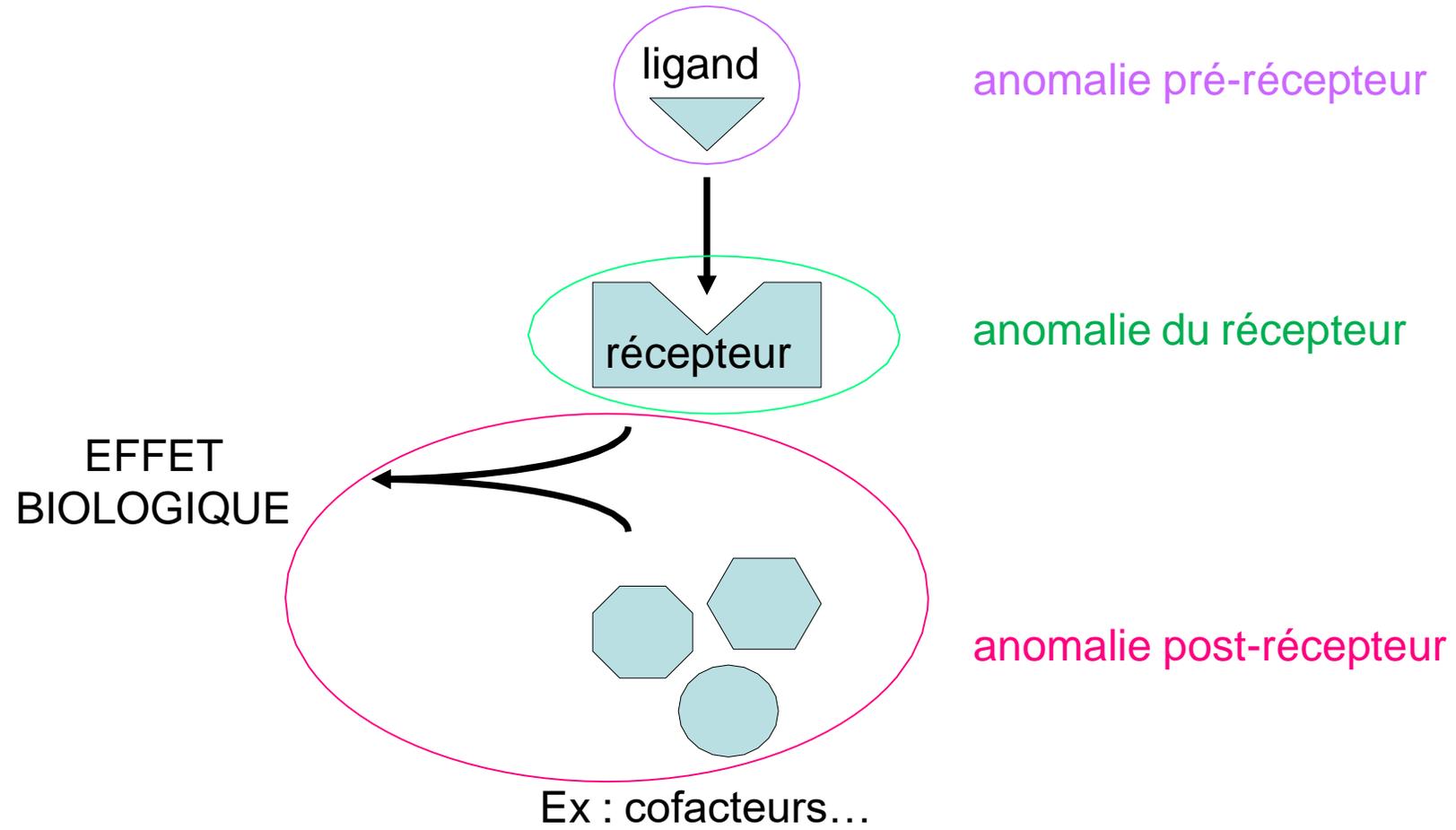
R nucléaire



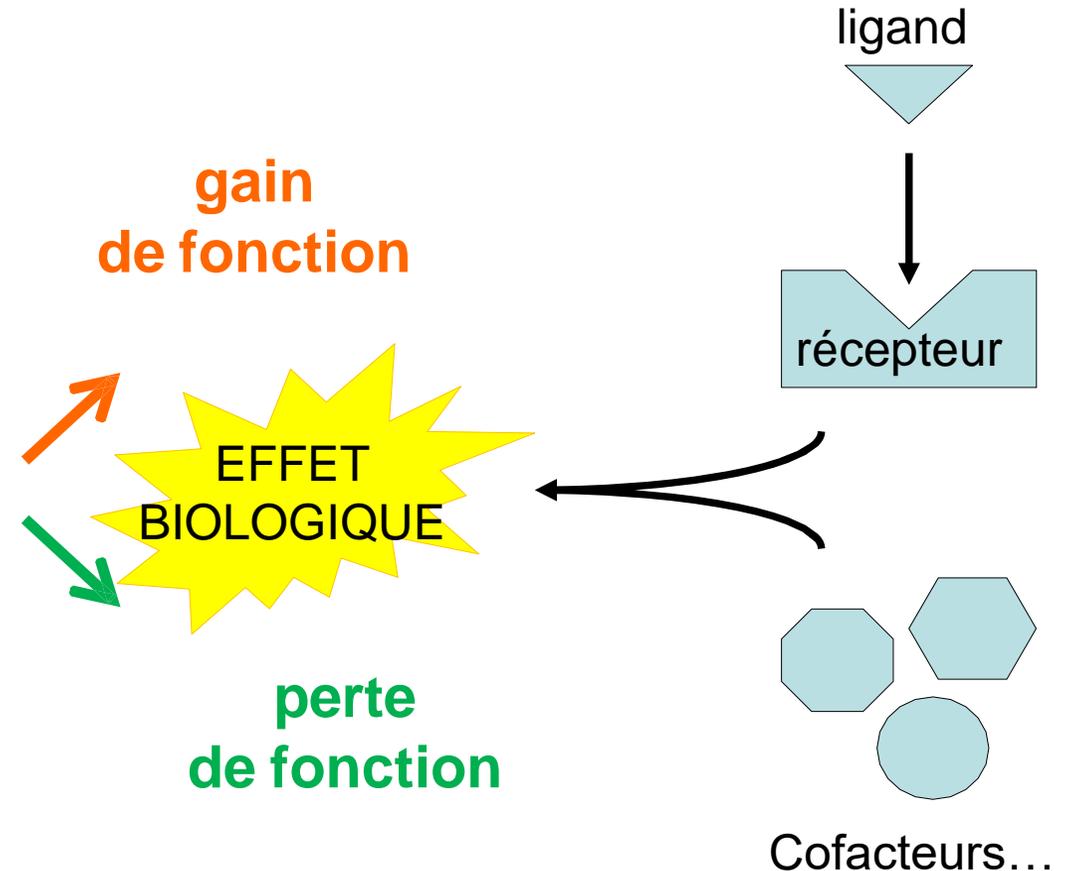
- **Quelque soit le type de récepteur**

- Les signaux = **les ligands**
- **1 domaine de localisation** : membranaire ou nucléaire
- 1 domaine de **transmission du message**

Modulation du message en fonction du ligand, de la position du récepteur (desensitivation ou endocytose), de la transmission du message



- mutations **perte de fonction** = perte de l'activité biologique
  - ex : perte de la liaison du ligand
  - ex : perte d'une capacité interactive (anomalie d'un domaine fonctionnel)
- mutations **gain de fonction** = gain ou exacerbation d'une activité biologique
  - activation constitutionnelle (ex : en l'absence de ligand)
  - activation par des régulateurs (ex : ligands) inhabituels (= perte de spécificité)
  - gain d'une capacité interactive



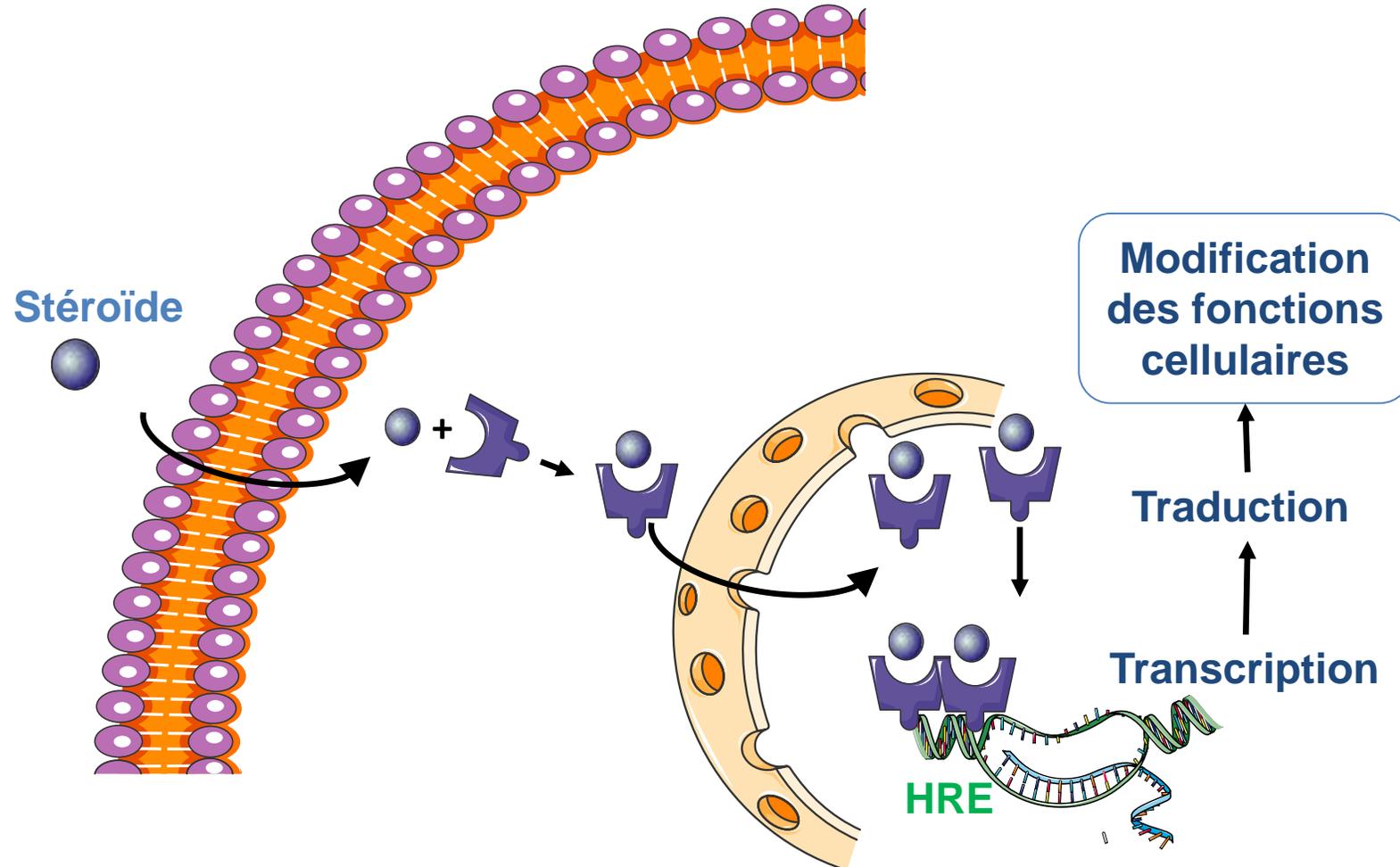
Anomalies germinales (affections héréditaires) vs somatiques

- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - **1. down régulation**
  - **2. récepteurs tyrosine kinase**
  - **2. récepteurs couplés protéine G**

- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - **1. down régulation**
  - **2. récepteurs tyrosine kinase**
  - **3. récepteurs couplés protéine G**

# Signalisation cellulaire

- Les H stéroïdes sont lipophiles
- Récepteurs intracellulaires = R nucléaire

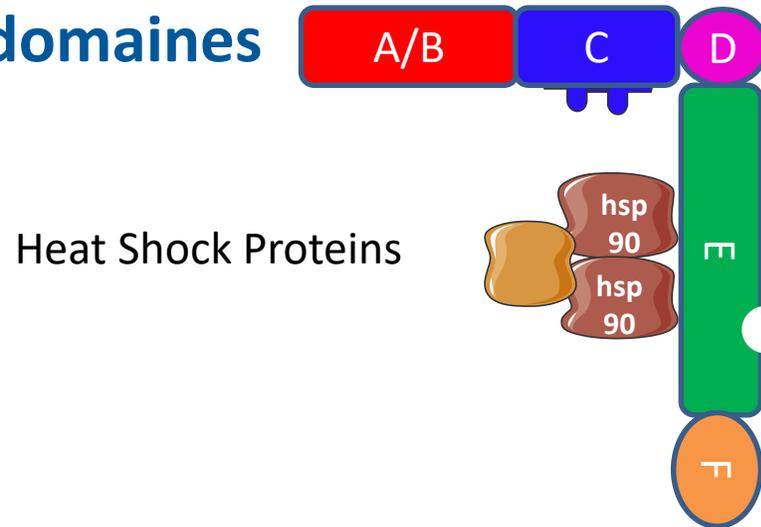


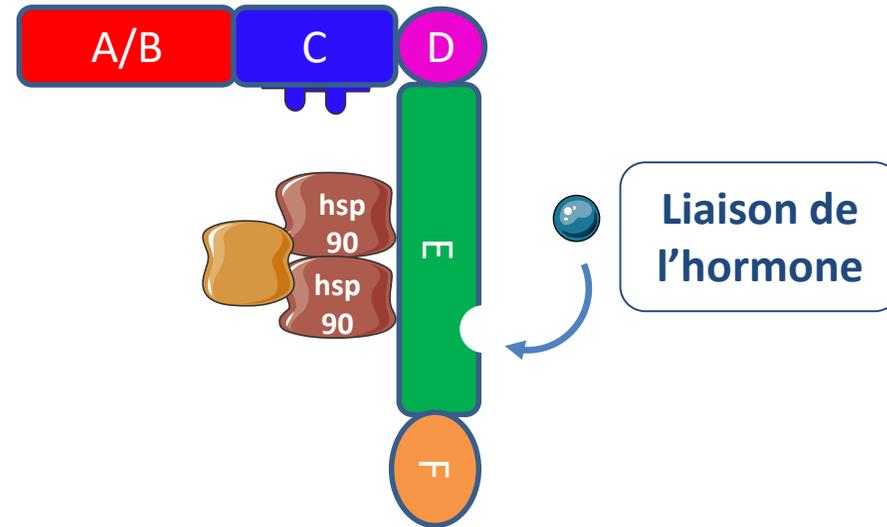
HRE: Hormone Response Element



- **Une superfamille de récepteurs appartenant à la famille des FT**
  - # 50 dans l'espèce humaine
- **Facteurs de transcription activés par de petits ligands hydrophobes**
  - Hormones thyroïdiennes
  - Vitamines D,A...
  - **Dérivés du cholestérol, oxystérols , acides biliaires, pregnane...**
  - Acides gras
  - Dérivés des PG
- **Récepteurs orphelins: facteurs de transcription sans ligand identifié**

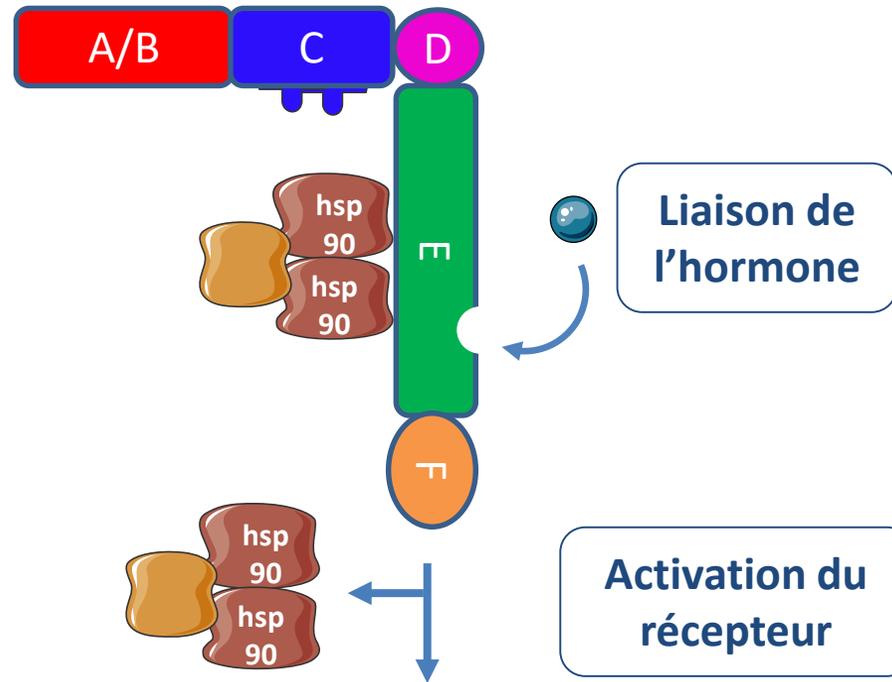
- 5 ou 6 domaines



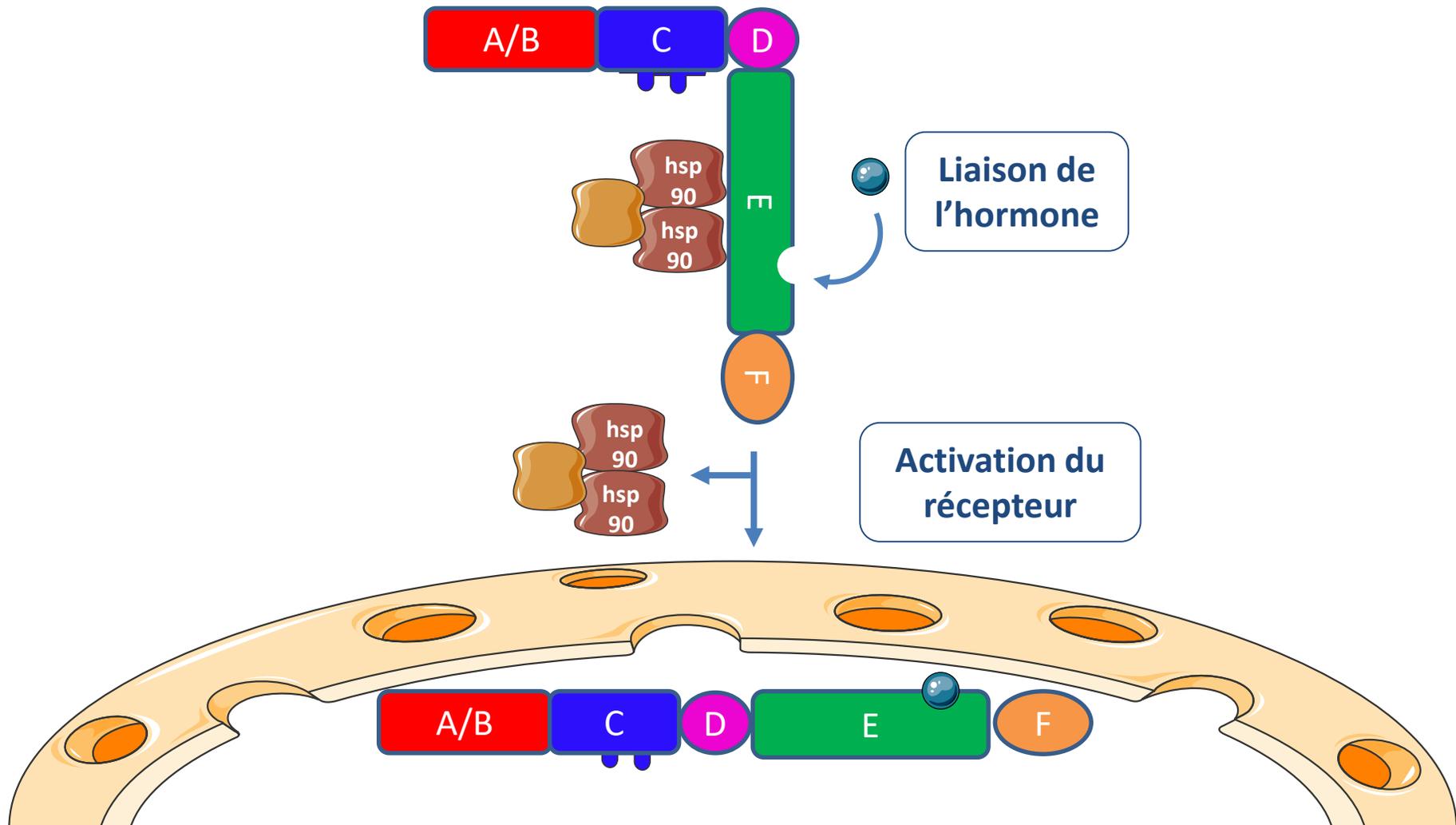


- **Le domaine E**
  - liaison du ligand (si ligand)=LBD  
Ligand binding domain

# Mécanisme d'action et structure du R



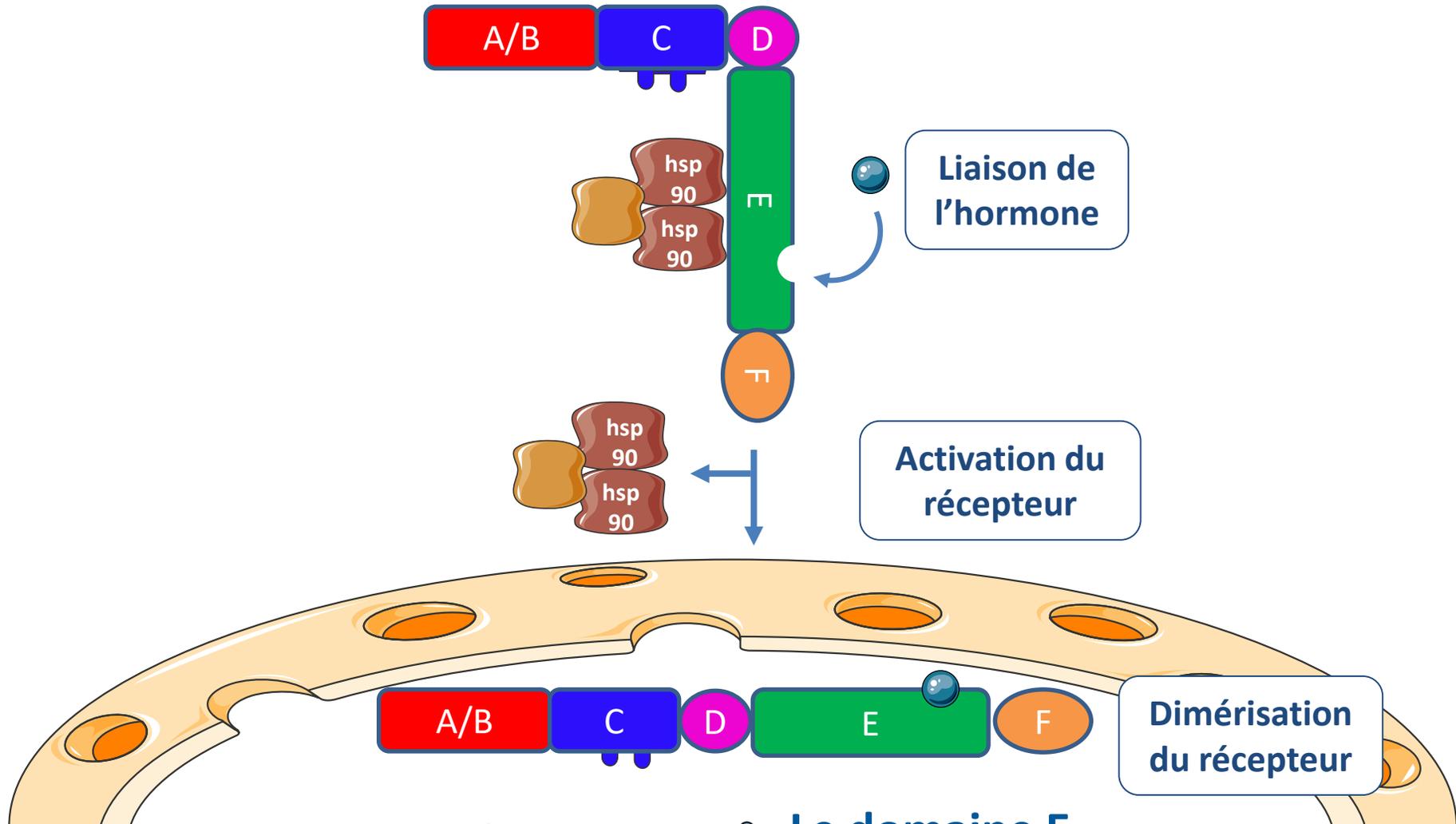
# Mécanisme d'action et structure du R



- **Le domaine D**

- rôle dans la localisation nucléaire du récepteur: NLS (Nuclear Localization Sequence )

# Mécanisme d'action et structure du R

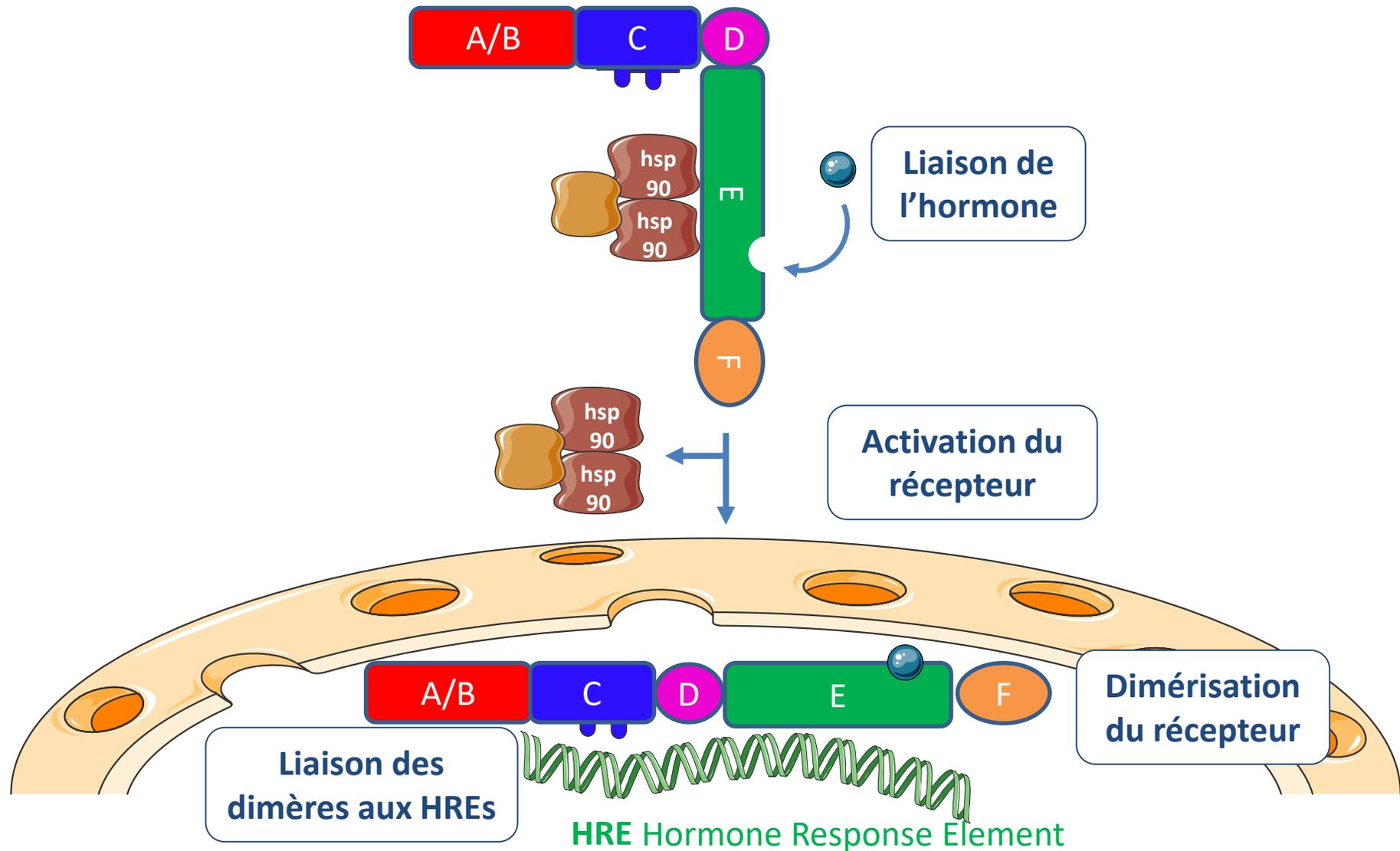


- Le domaine C

- Le domaine E

- liaison du ligand (si ligand) =LBD
- Dimérisation du récepteur

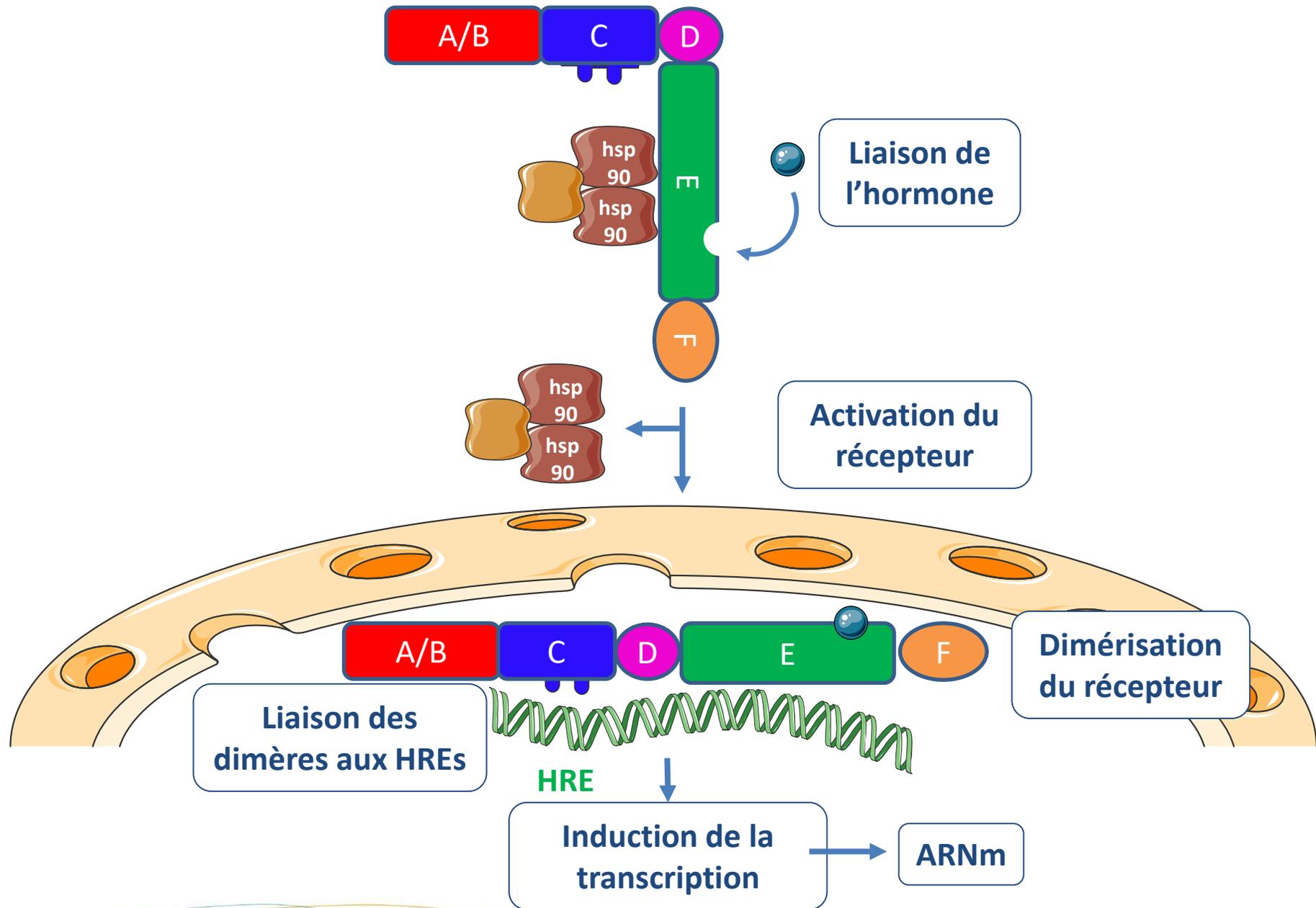
# Mécanisme d'action et structure du R



- **Le domaine C**

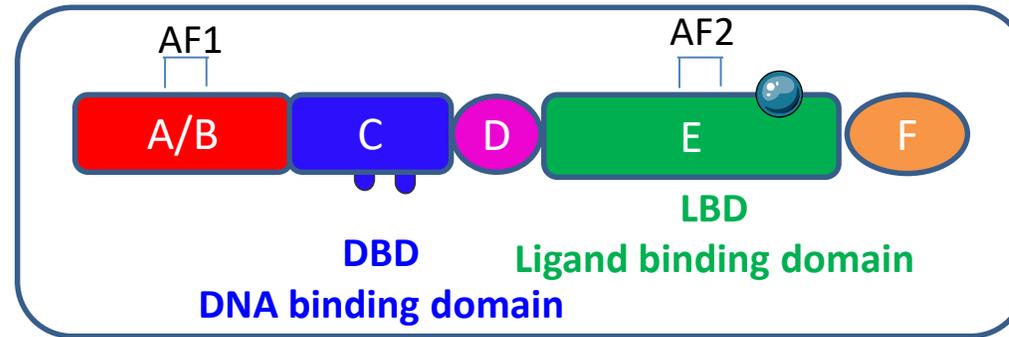
- **liaison au DNA: DNA binding domain DBD**

# Mécanisme d'action et structure du R



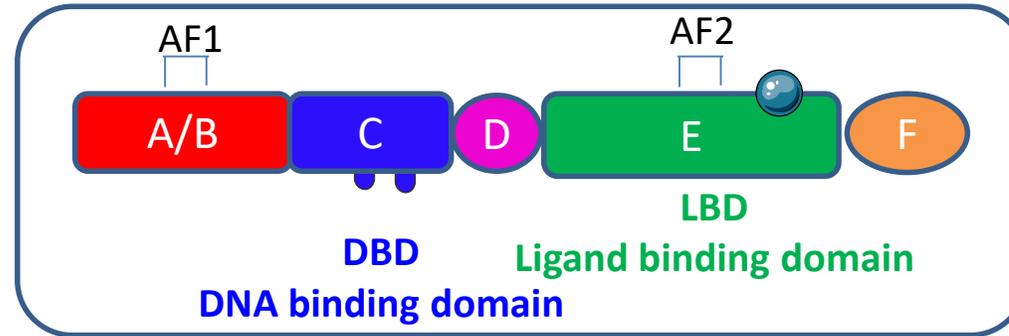
- **Le domaine E**

- AF2
- liaison du ligand (si ligand) = **LBD**
- Dimérisation du récepteur



- **Le domaine E**

- AF2
- **liaison du ligand** (si ligand) = **LBD**
- Dimérisation du récepteur

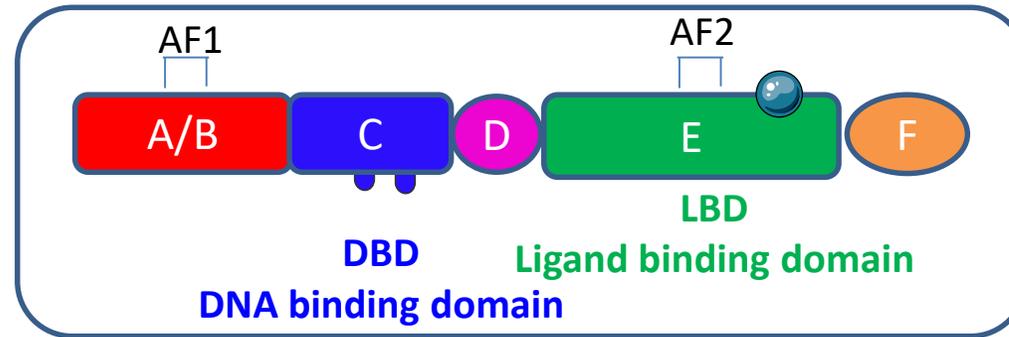


- **Le domaine D**

- rôle dans la localisation nucléaire du récepteur: NLS

- **Le domaine E**

- AF2
- liaison du ligand (si ligand) =LBD
- Dimérisation du récepteur



- **Le domaine C**

- liaison au DNA =DBD

- **Le domaine D**

- rôle dans la localisation nucléaire du récepteur: NLS

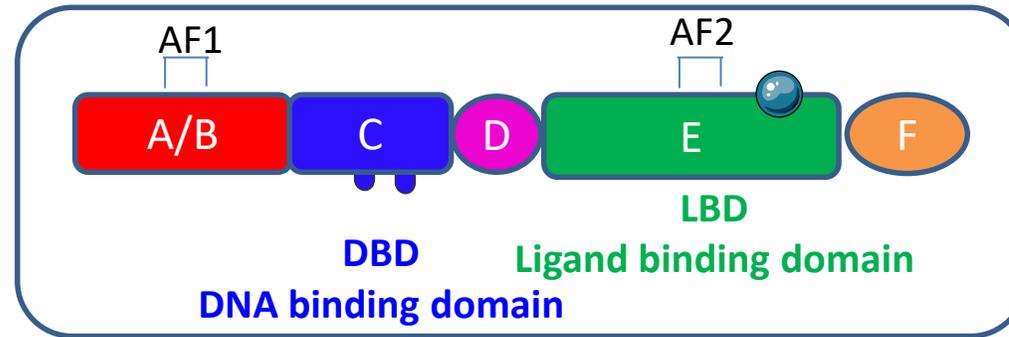
# Les RN: 5 ou 6 domaines

- **Les domaines A/B**

- surfaces d'interaction avec les FT
- domaines d'activation de la transcription: AFs = Activation Functions

- **Le domaine E**

- AF2
- liaison du ligand (si ligand) =LBD
- Dimérisation du récepteur



- **(Le domaine F)**

- **Le domaine C**

- liaison au DNA

- **Le domaine D**

- rôle dans la localisation nucléaire du récepteur: NLS

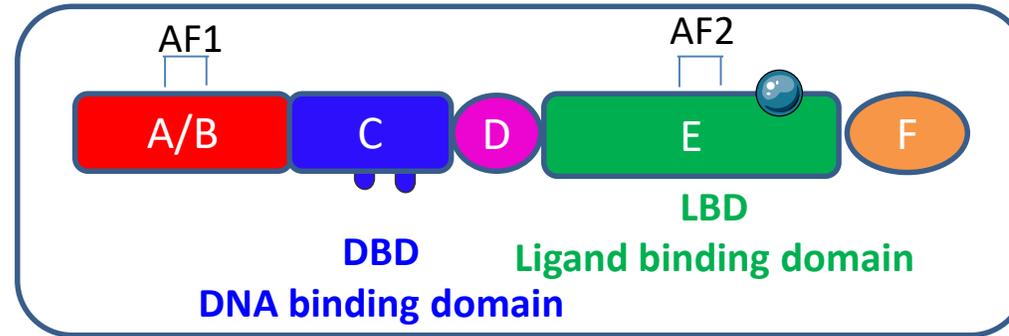
# Les RN: 5 ou 6 domaines

- **Les domaines A/B**

- surfaces d'interaction avec les FT
- domaines d'activation de la transcription: **AFs = Activation Functions**

- **Le domaine E**

- **AF2**
- **liaison du ligand (si ligand) =LBD**
- Dimérisation du récepteur



- **(Le domaine F)**

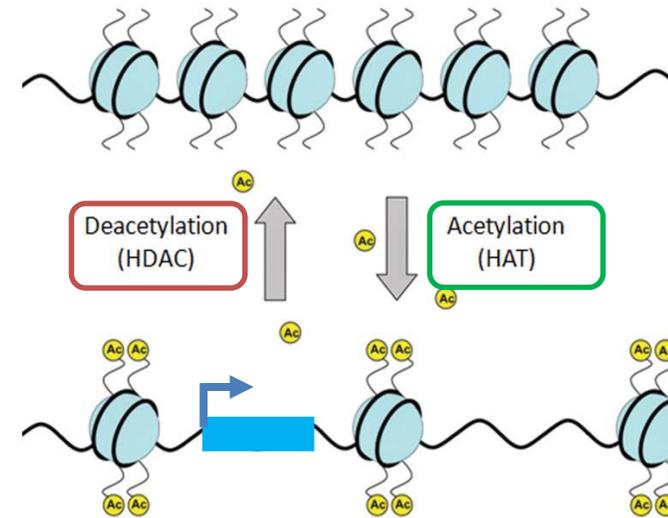
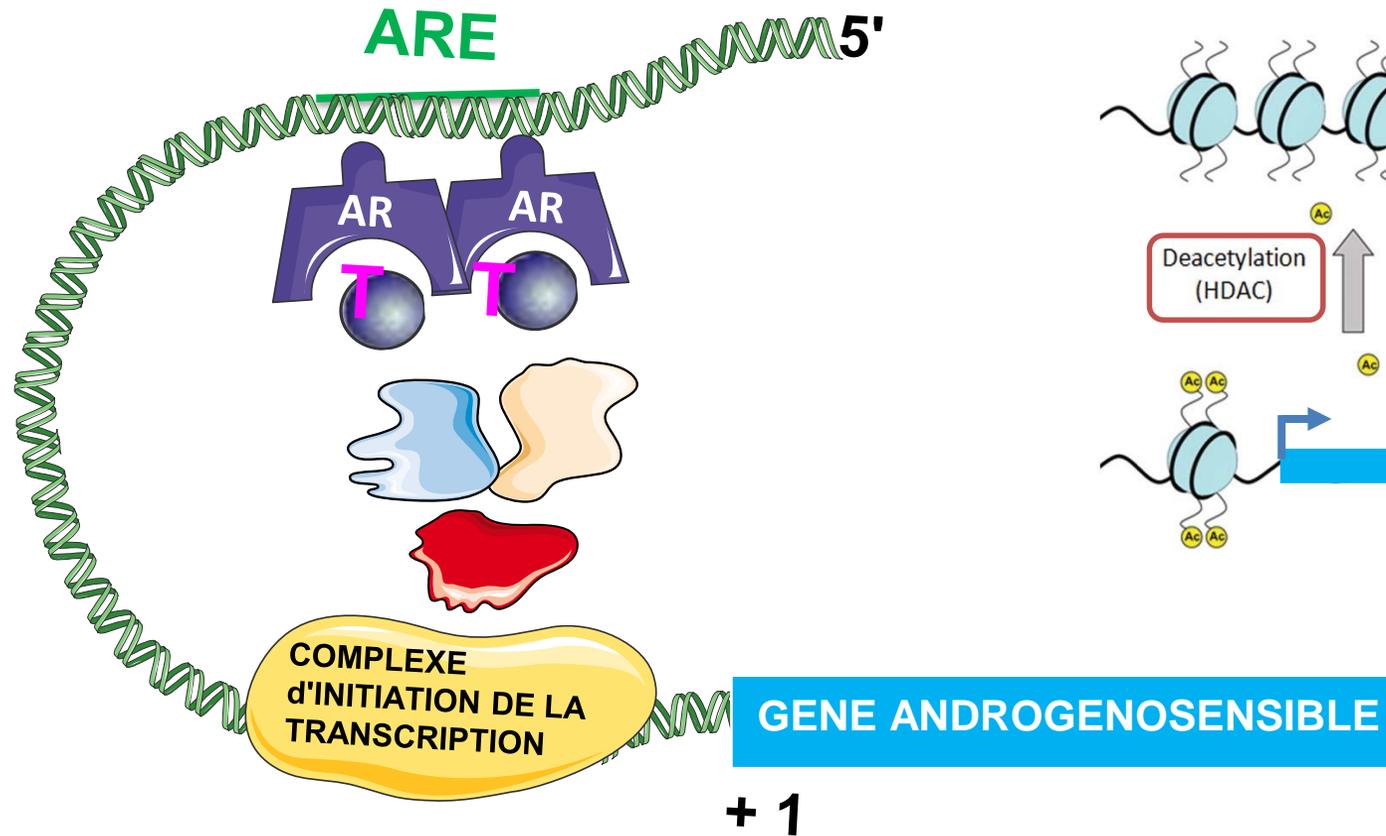
- **Le domaine C**

- **liaison au DNA**

- **Le domaine D**

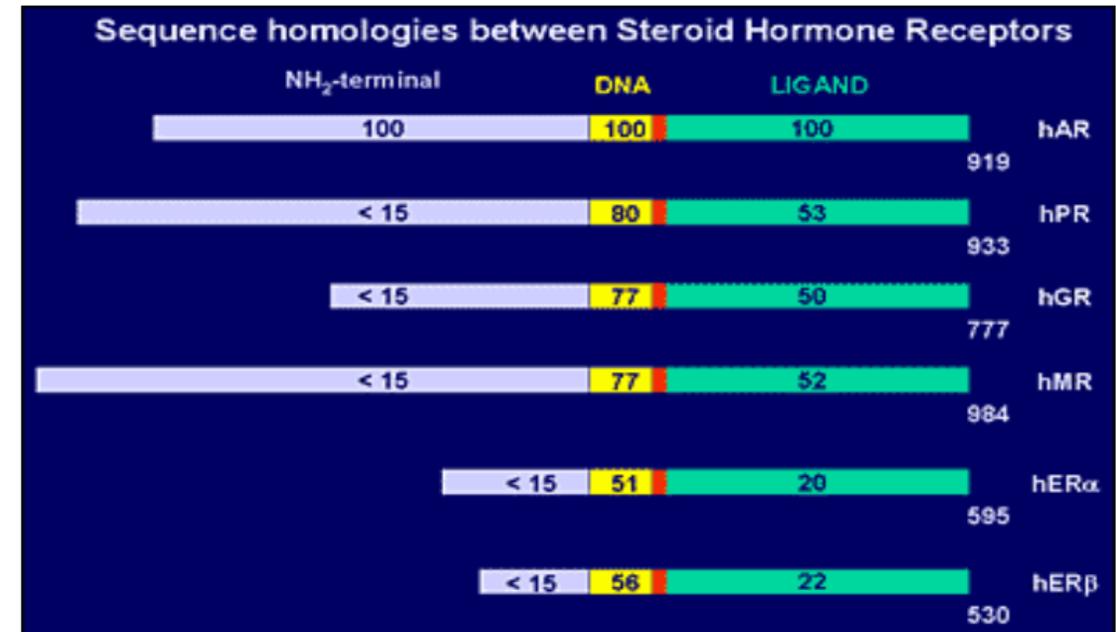
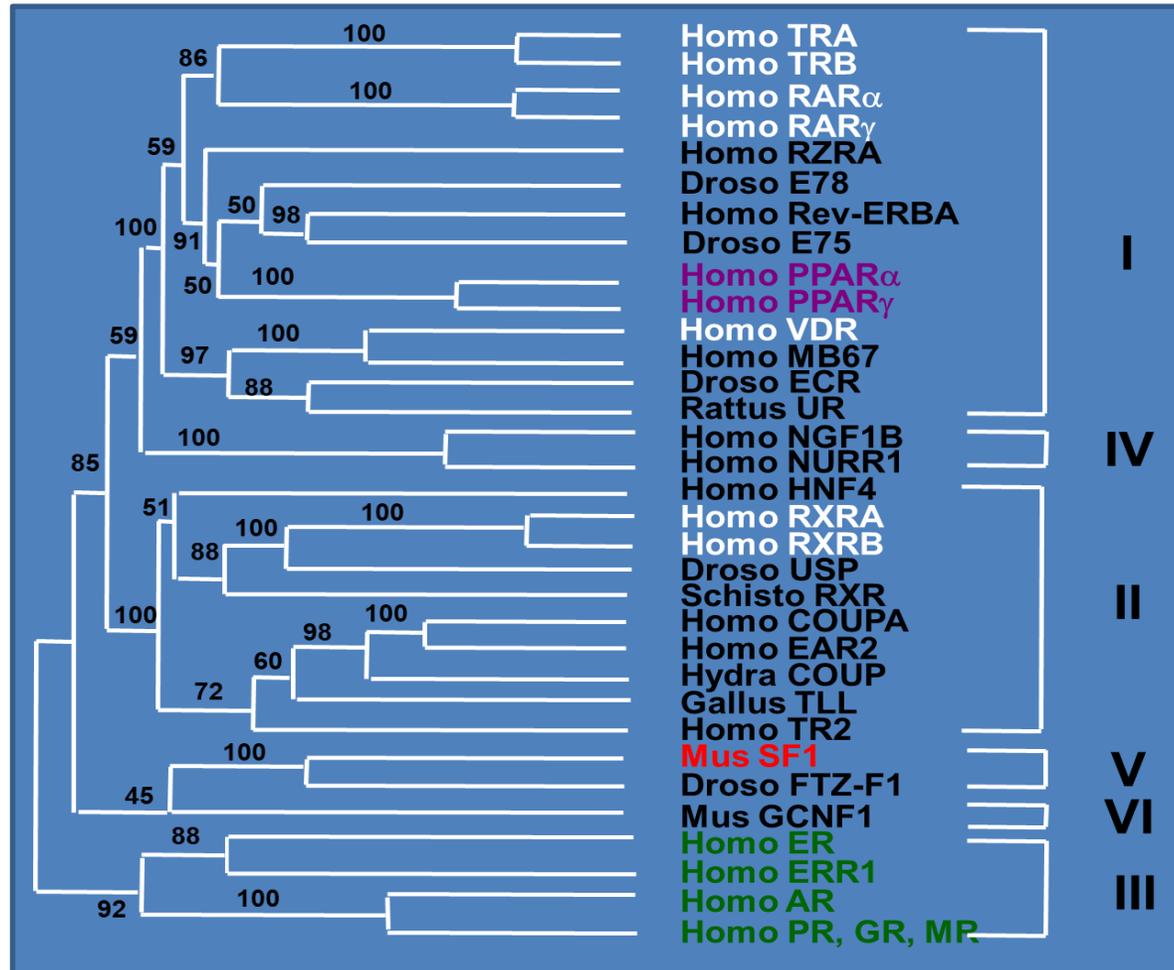
- rôle dans la localisation nucléaire du récepteur: NLS

# Régulation de l'expression

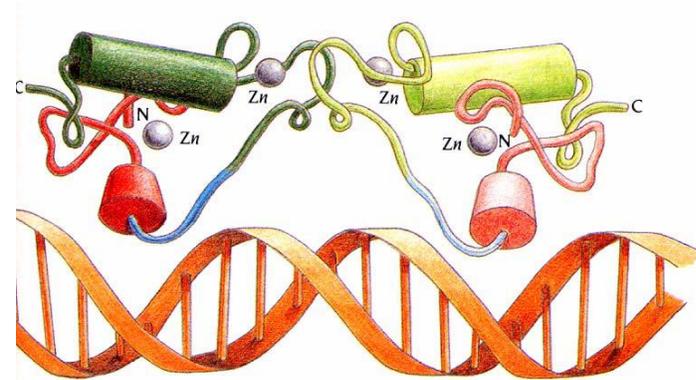
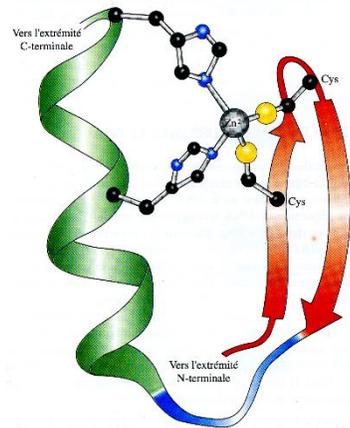
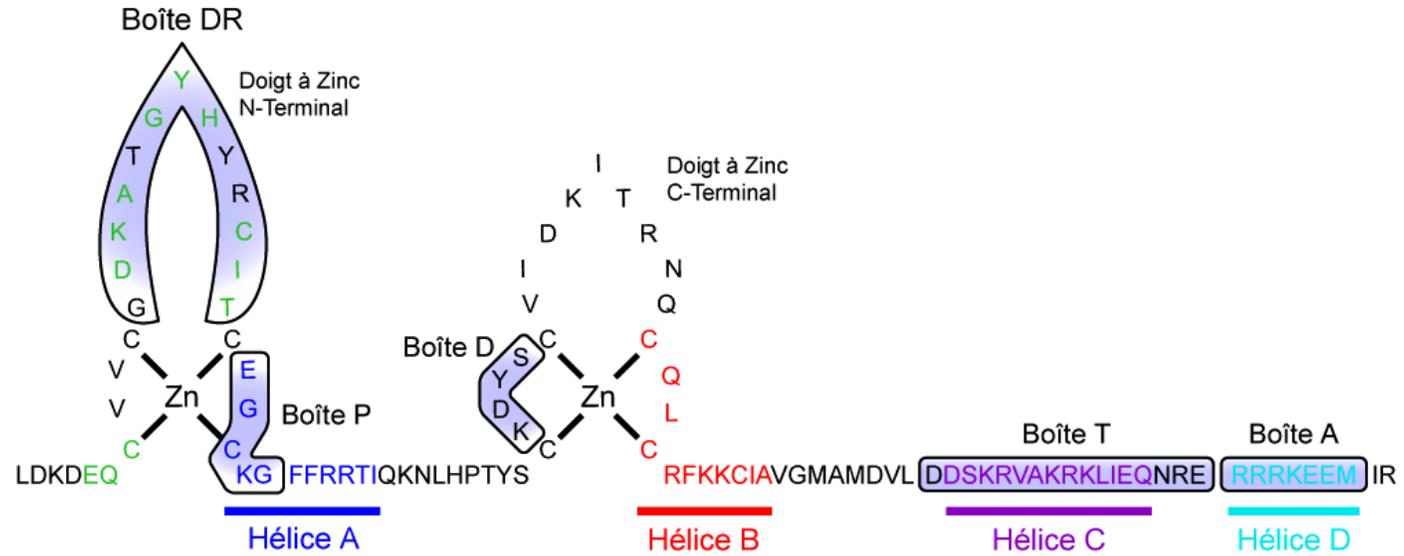


les coactivateurs à **activité histone acétyltransférase (HAT)**  
les corépresseurs, à **activité histone déacétylase (HDAC)**

- Classification selon le DBD



- Motifs « doigts de zinc »



# Exemple de HRE

- Palindrome
- Répétitions directes

Estrogènes

ERE



TRE

H. thyroïdiennes



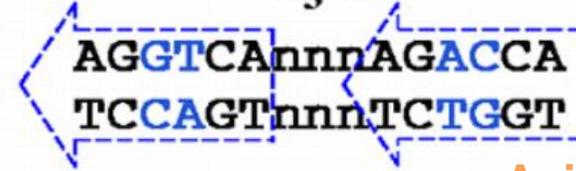
Glucocorticoïdes

GRE



VD<sub>3</sub>RE

Vitamine D

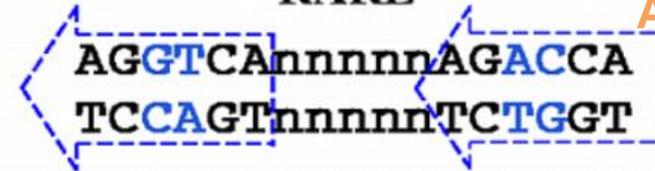


G/ERE



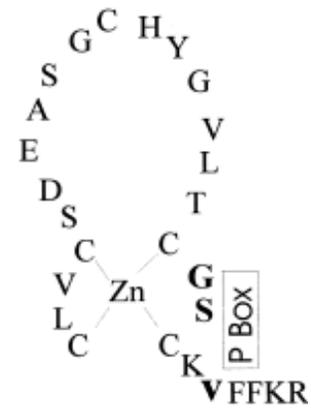
RARE

Acide rétinoïque  
Androgènes

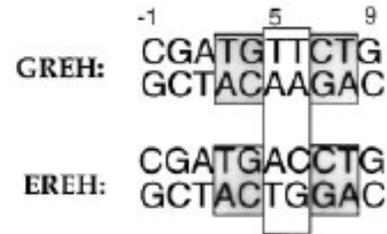
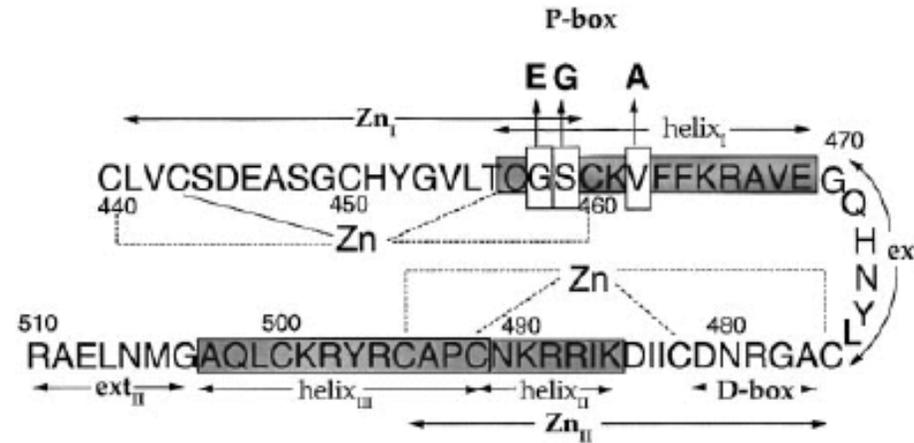
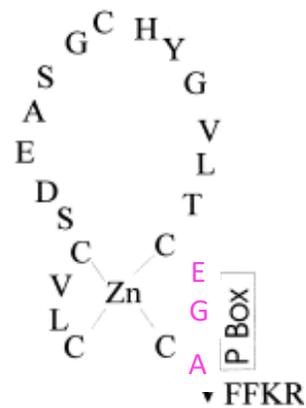


- Sélectivité de la reconnaissance de l'élément de réponse dépend de la boîte P

1<sup>er</sup> doigt à zinc de GR

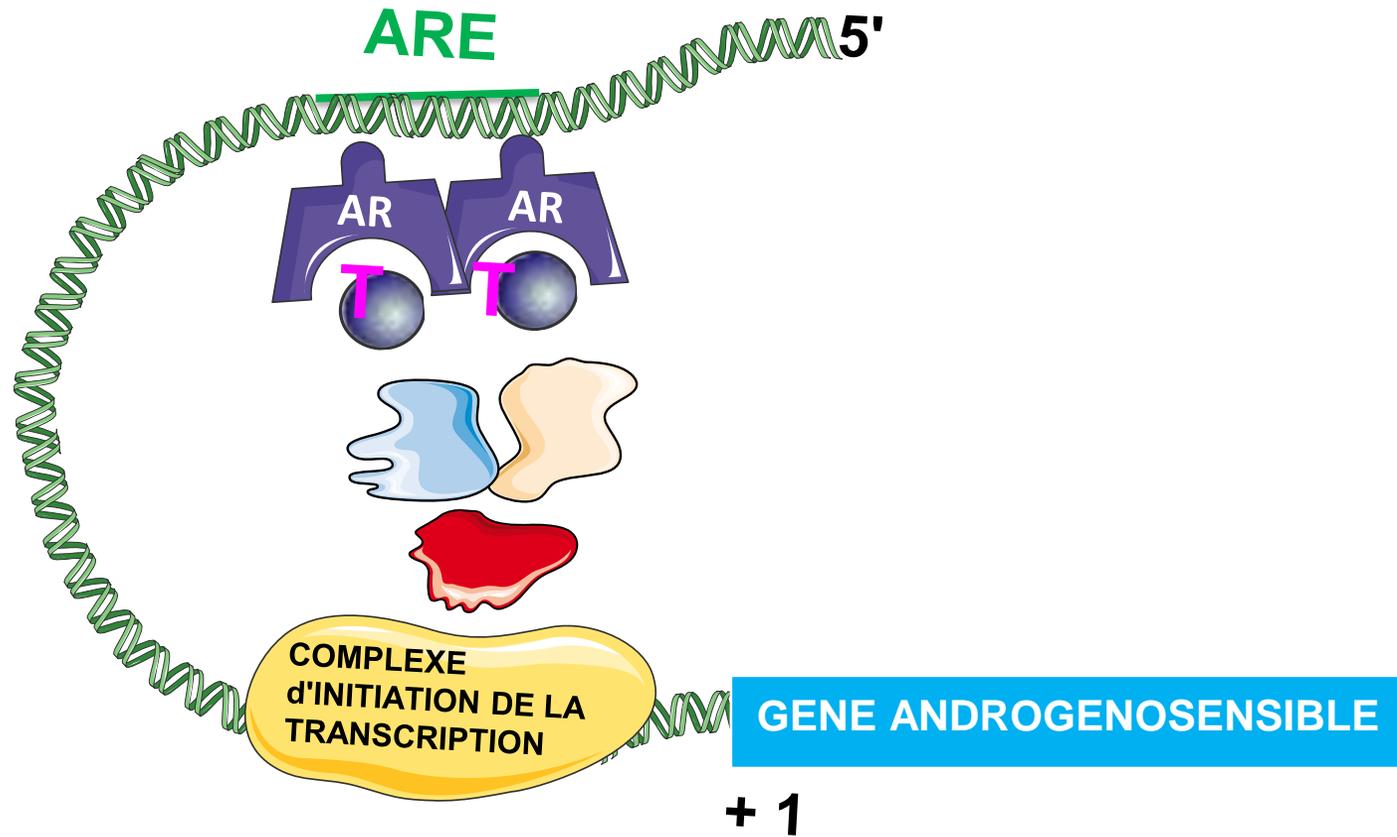


3 mutations

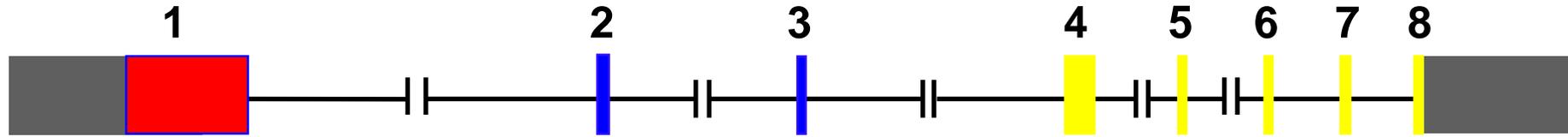


- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - 1. down régulation
  - 2. récepteurs tyrosine kinase
  - 3. récepteurs couplés protéine G

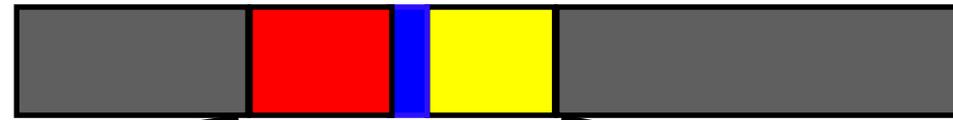
# Exemple en pathologie: Le récepteur aux androgènes AR



# Gène du récepteur aux androgènes (90 kpb)



(7 ou 10 kpb)



2,7pb



1 (CAG)<sub>n</sub>

537

627

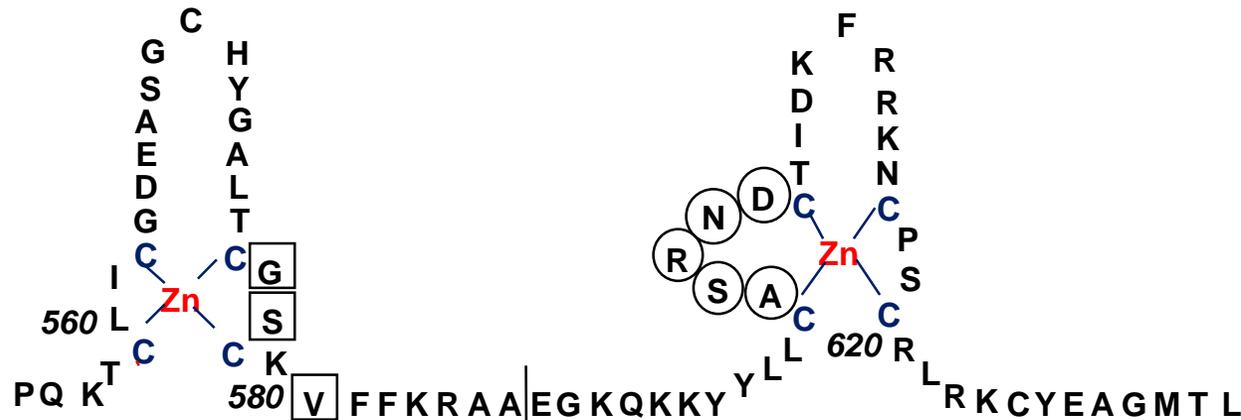
723

771

815

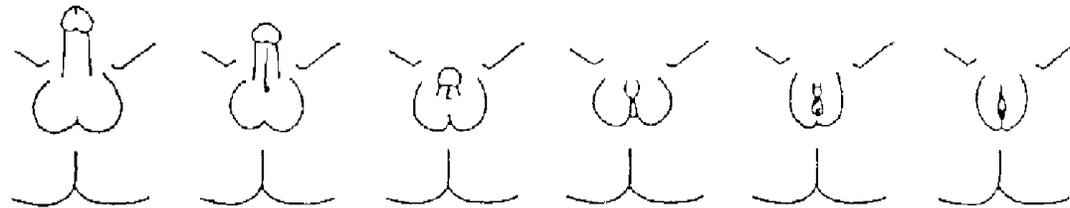
868

919



- **La forme complète (CAIS): complete androgen insensitivity syndrome**
  - En période prénatale : discordance caryotype-échographie
  - A la naissance : phénotype féminin
    - mais gonades dans les grandes lèvres
  - A la puberté, aménorrhée I avec un développement important des seins et absence de pilosité

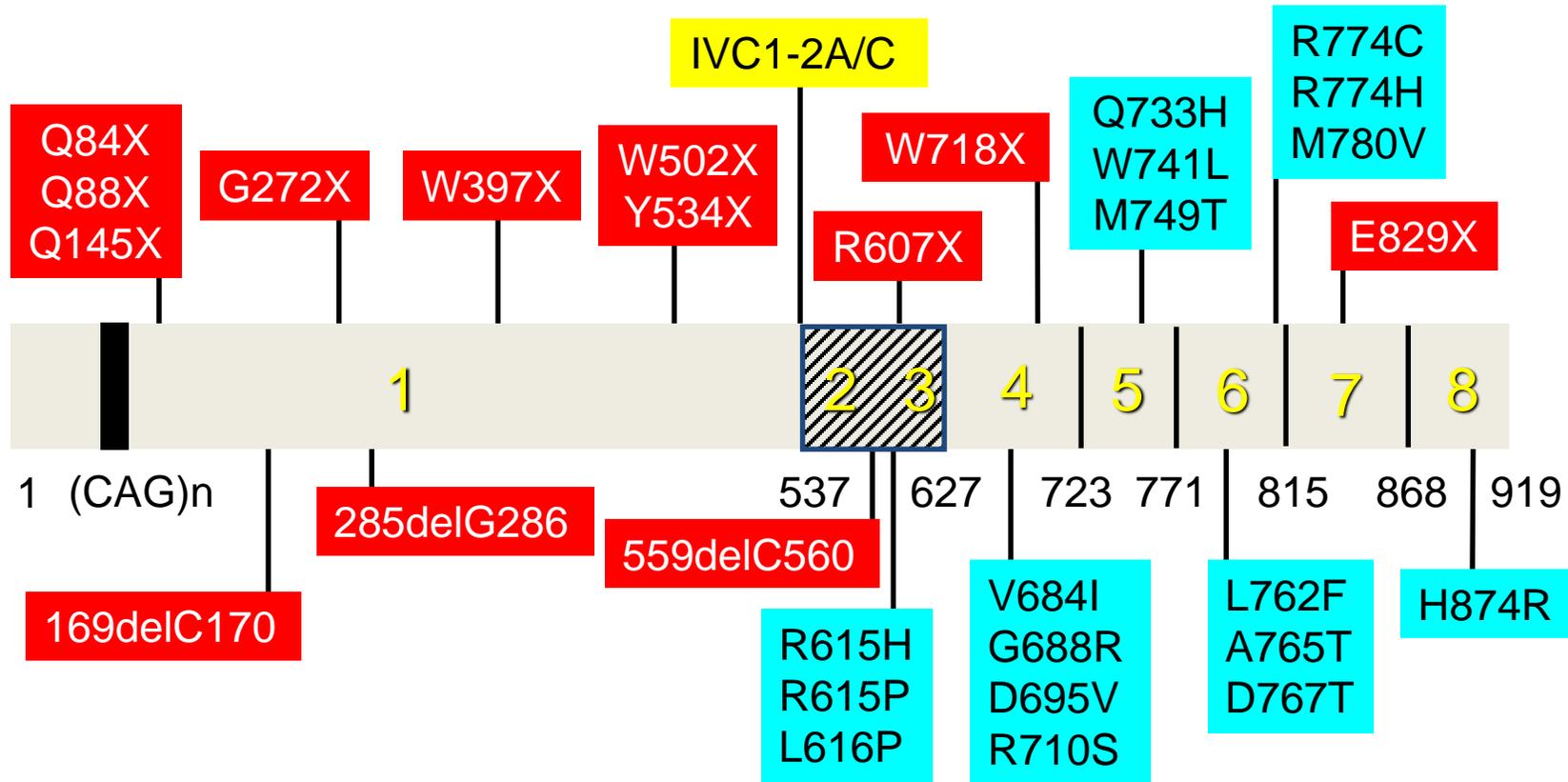
- **La forme complète (CAIS): complete androgene insensitivity syndrome**
  - En période prénatale : discordance caryotype-échographie
  - A la naissance : phénotype féminin
    - mais gonades dans les grandes lèvres
  - A la puberté, aménorrhée I avec un développement important des seins et absence de pilosité
- **La forme partielle (PAIS)**
  - Variations des OGE à la naissance



Classification de C. Quigley

➔ **Importance du diagnostic génétique pour l'orientation du sexe à la naissance**

# Mutations de AR

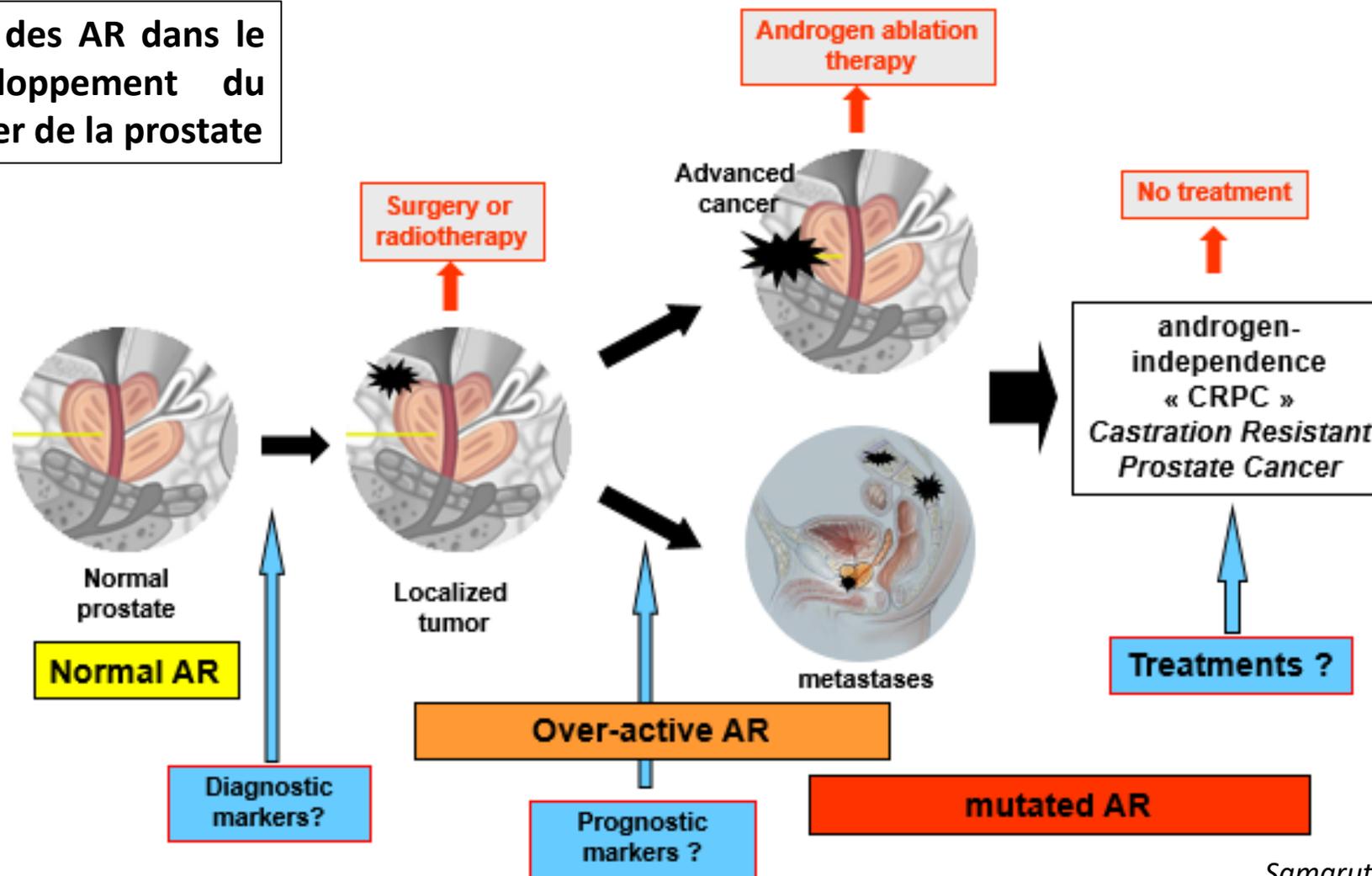


## Pour les faux sens:

Étude de la liaison aux androgènes sur peau génitale

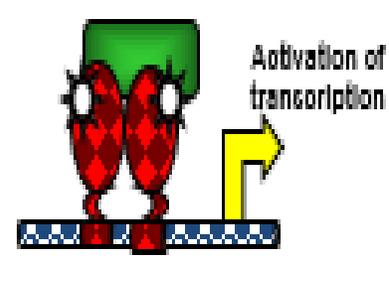
Etude de la liaison aux ARE *in vitro* avec un vecteur avec un gène rapporteur

Rôle des AR dans le développement du cancer de la prostate

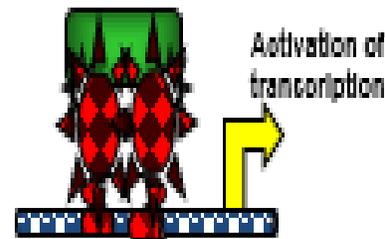


## Mutant AR

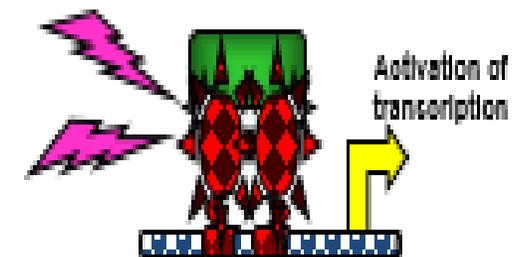
- Activation by alternative ligands (estrogens, glucocorticoids)
- Activation by antagonists



- Constitutive transcriptional activity

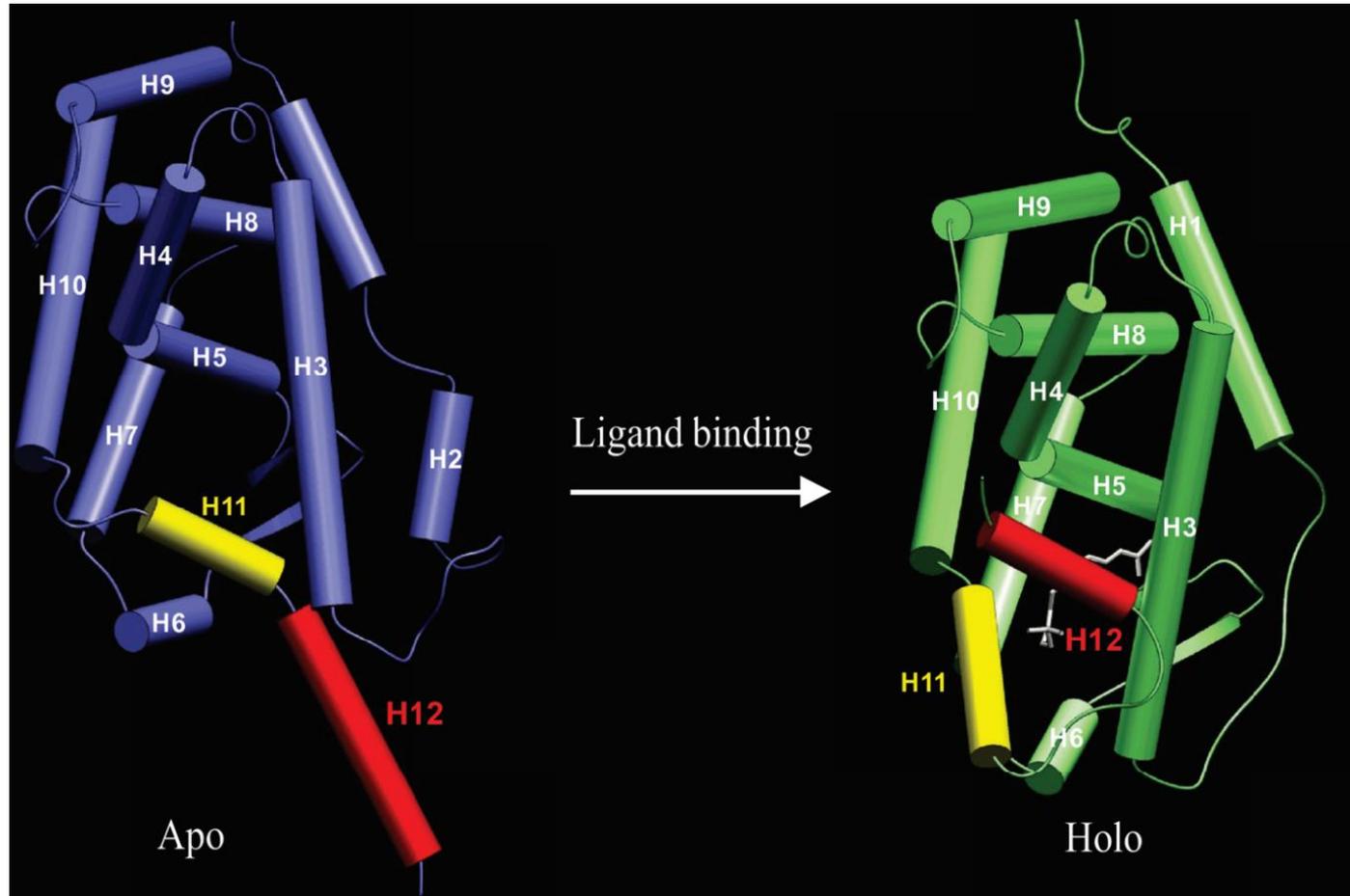


- Hyper-activation of AR through growth factors signaling pathways



- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - 1. down régulation
  - 2. récepteurs tyrosine kinase
  - 3. récepteurs couplés protéine G

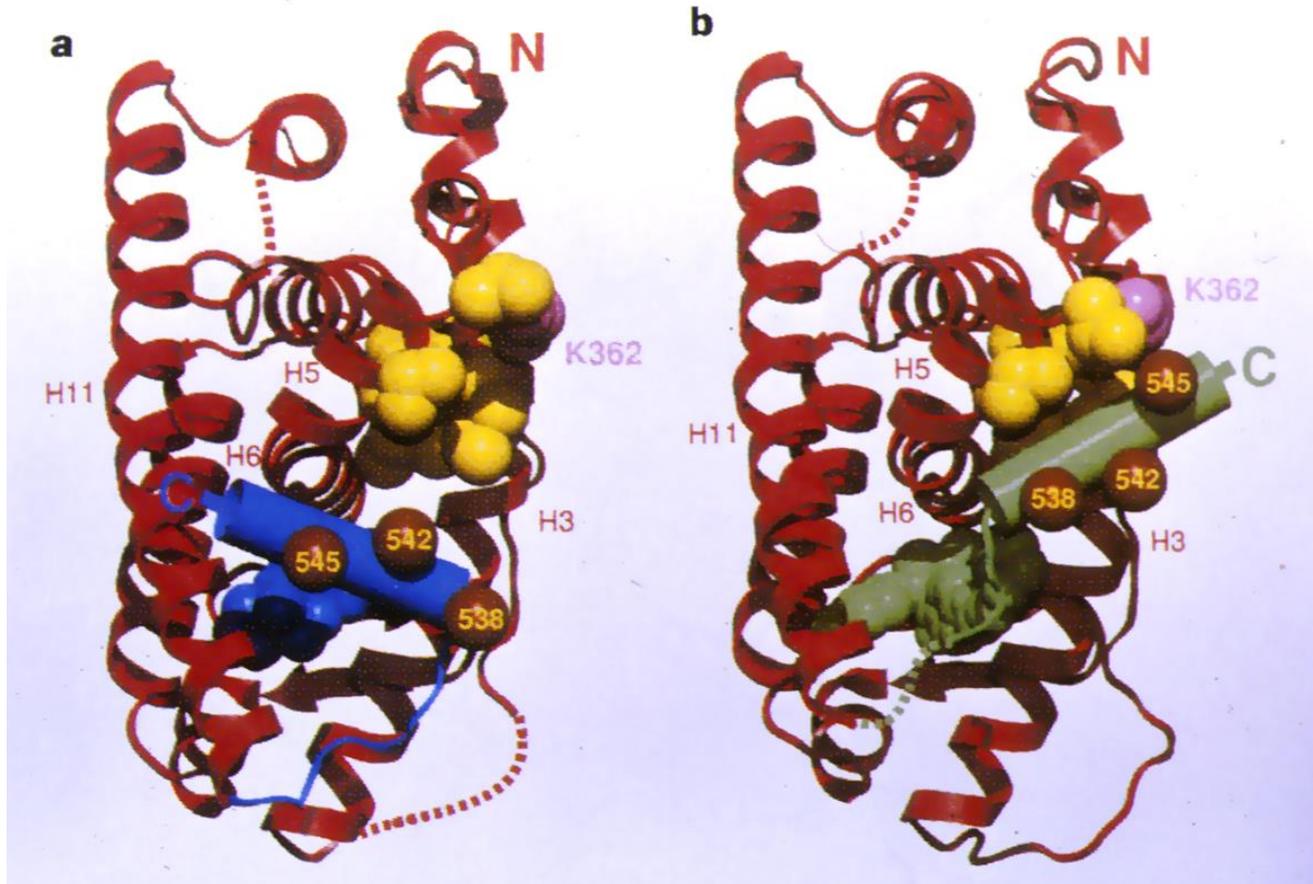
- 12 hélices  $\alpha$ 
  - H12 :ferme la cavité comme un couvercle



# Modélisation du LBD avec un ligand

ER+ E2

ER+ Raloxifène



Selective Receptor Modulators (SRM)  
agoniste au niveau de l'os  
antago au niveau sein et utérus

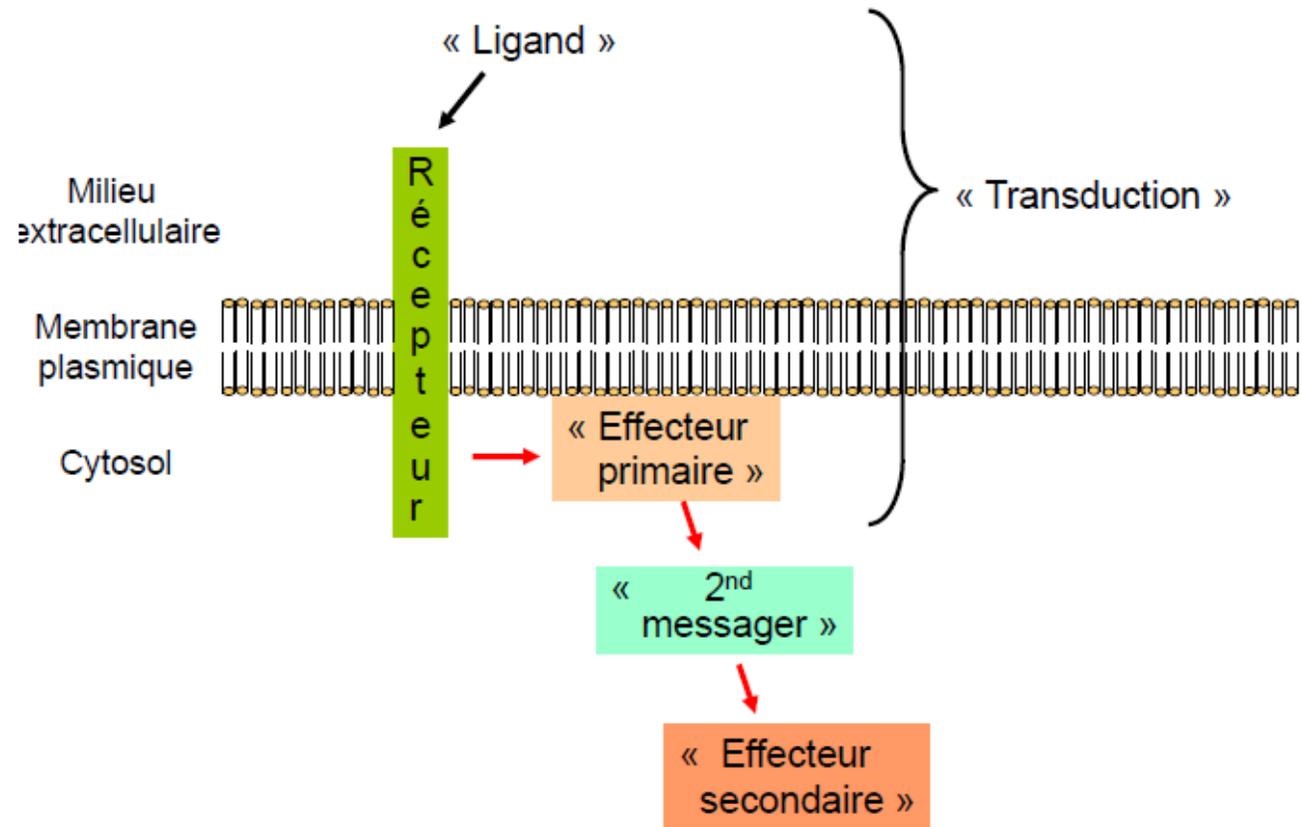
- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**

## **Ex R membranaires**

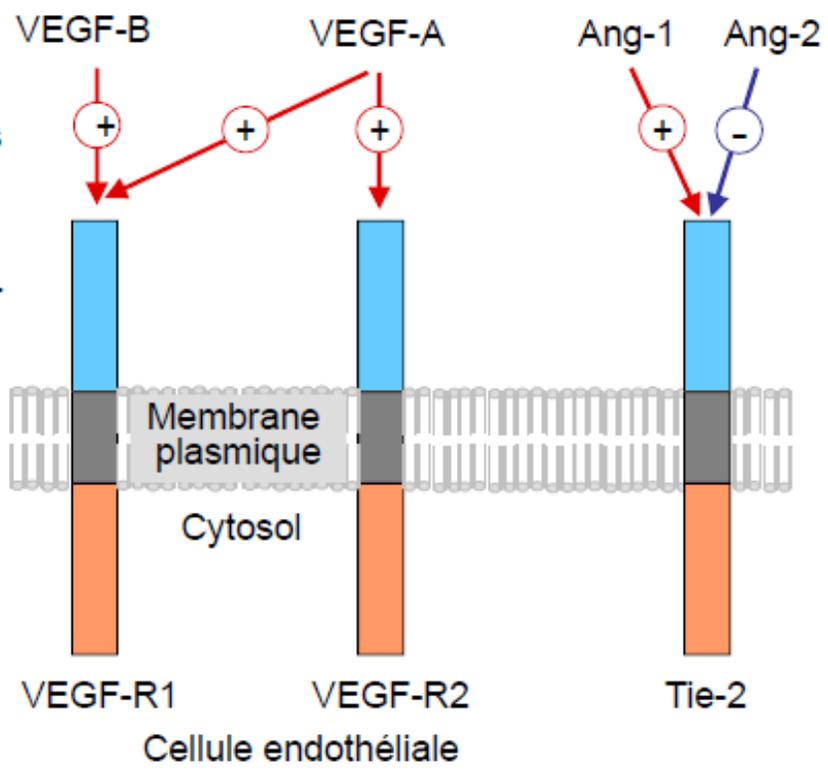
- 1. down régulation
- 2. récepteurs tyrosine kinase
- 3. récepteurs couplés protéine G

# Les récepteurs transmembranaires :

- Le récepteur appartient à une chaîne de molécule dont il est le premier élément.
- Il traduit le signal du premier messenger (l'hormone)= **ligand** en un signal intracellulaire = **effecteur 1<sup>r</sup>**, qui induit la production de **seconds messagers**.
- C'est un système de **transduction** qui contient le récepteur, un système protéique de couplage et des protéines effectrices.
- Ces protéines vont modifier l'activité biologique des cellules cibles **effecteur 2<sup>nd</sup>aire**

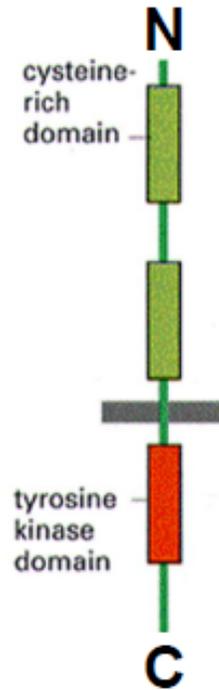


1 ligand → x récepteurs  
&  
x ligands → 1 récepteur



- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - **1. down régulation**
  - **2. récepteurs tyrosine kinase**
  - **3. récepteurs couplés protéine G**

# Récepteurs à activité TK



Protéines transmembranaires

Domaine extracellulaire :

N-terminal, glycosylé, riche en cystéines,

Site de reconnaissance du ligand

Domaine transmembranaire :

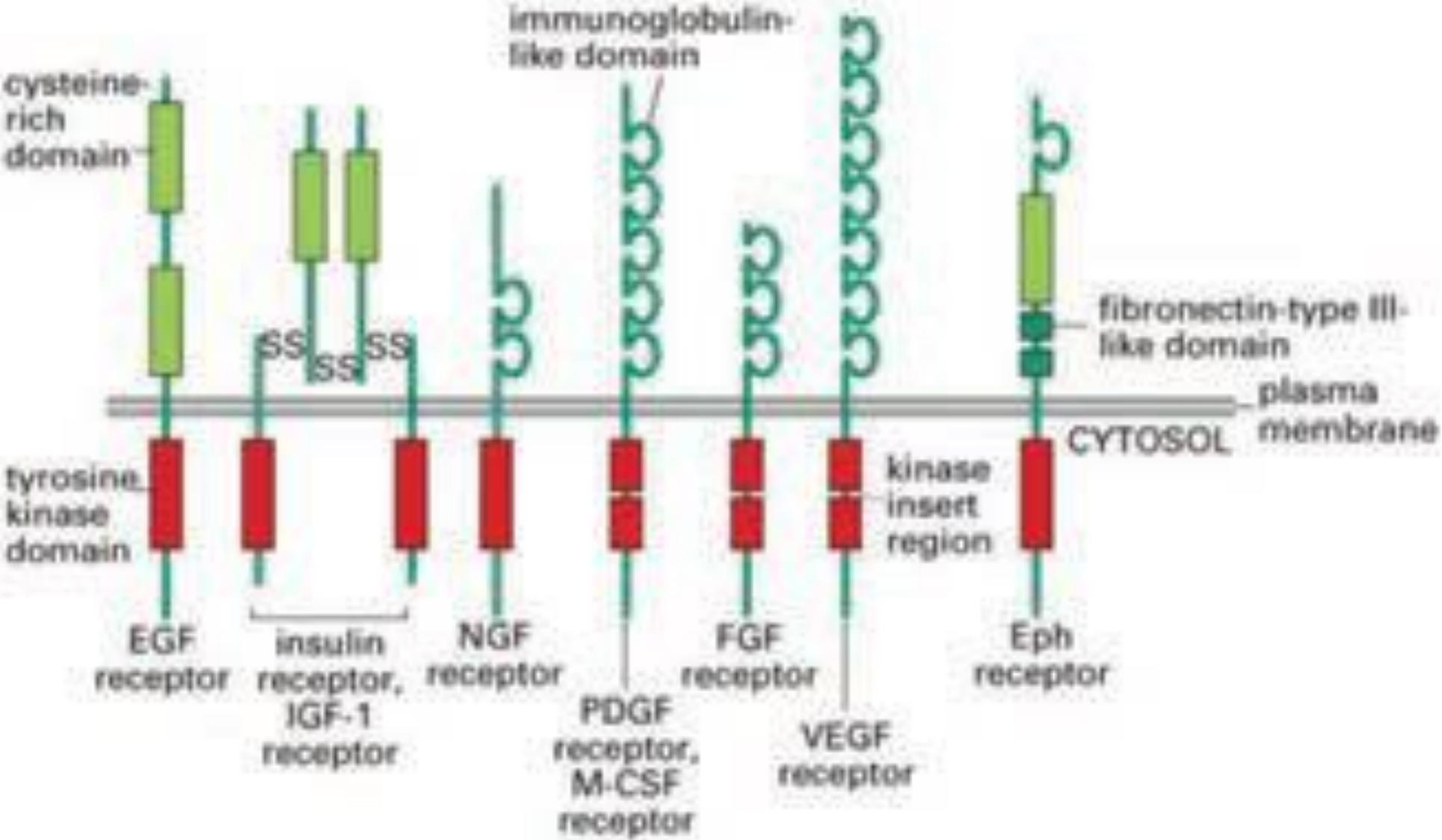
hélice  $\alpha$ , 22-25 aa

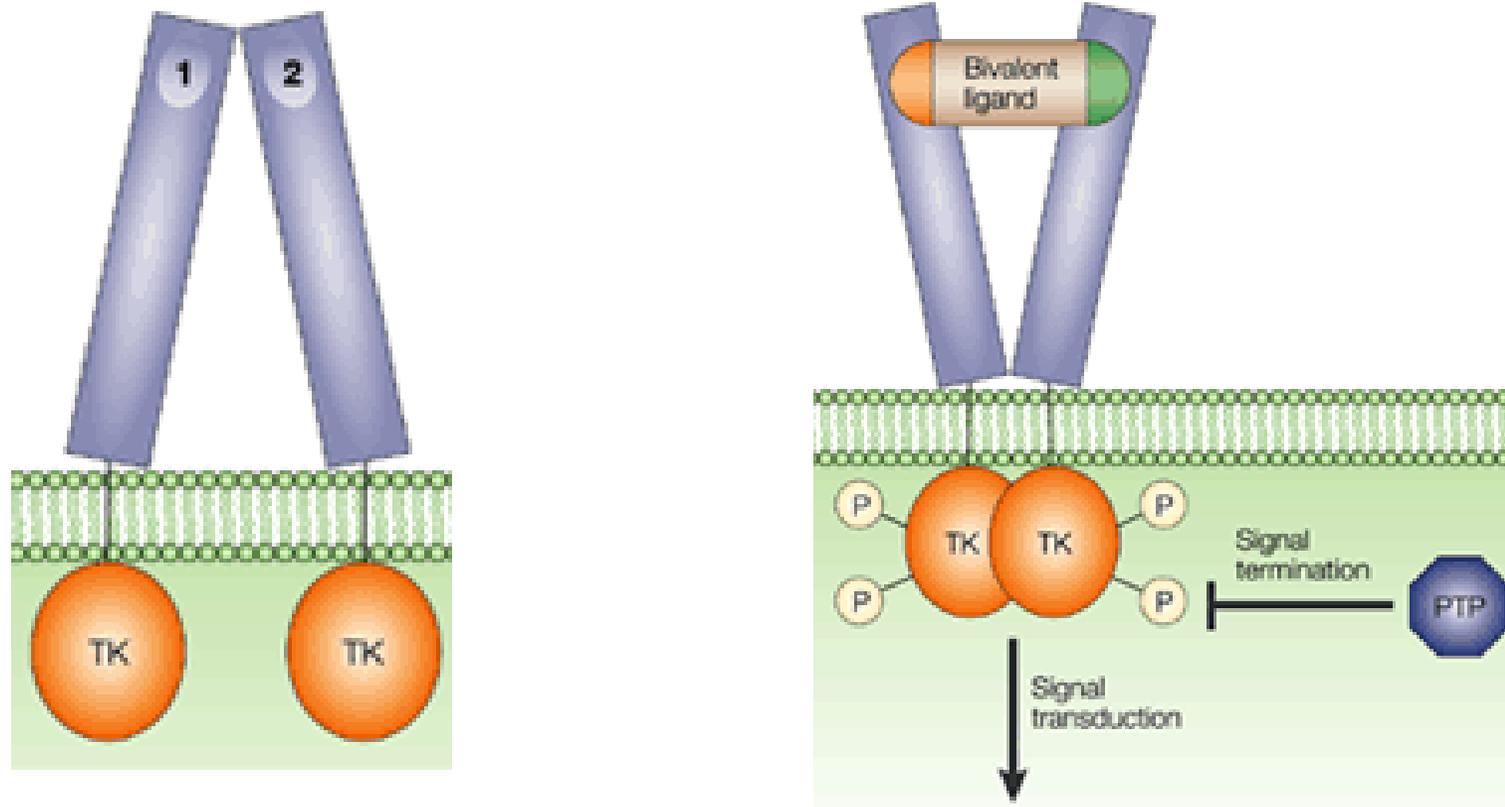
Domaine intracellulaire

C-terminal, domaine activité TK,

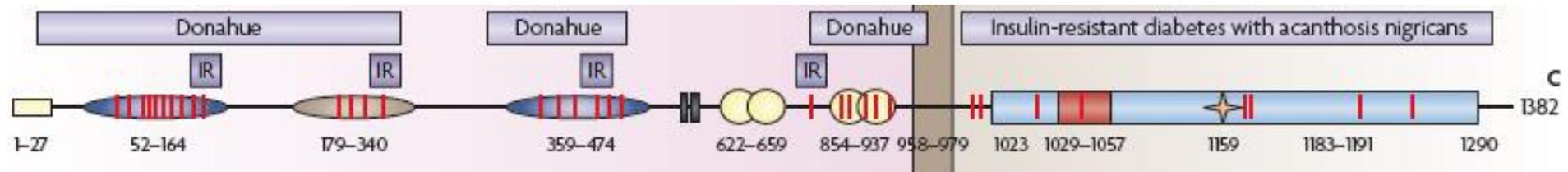
Tyrosines

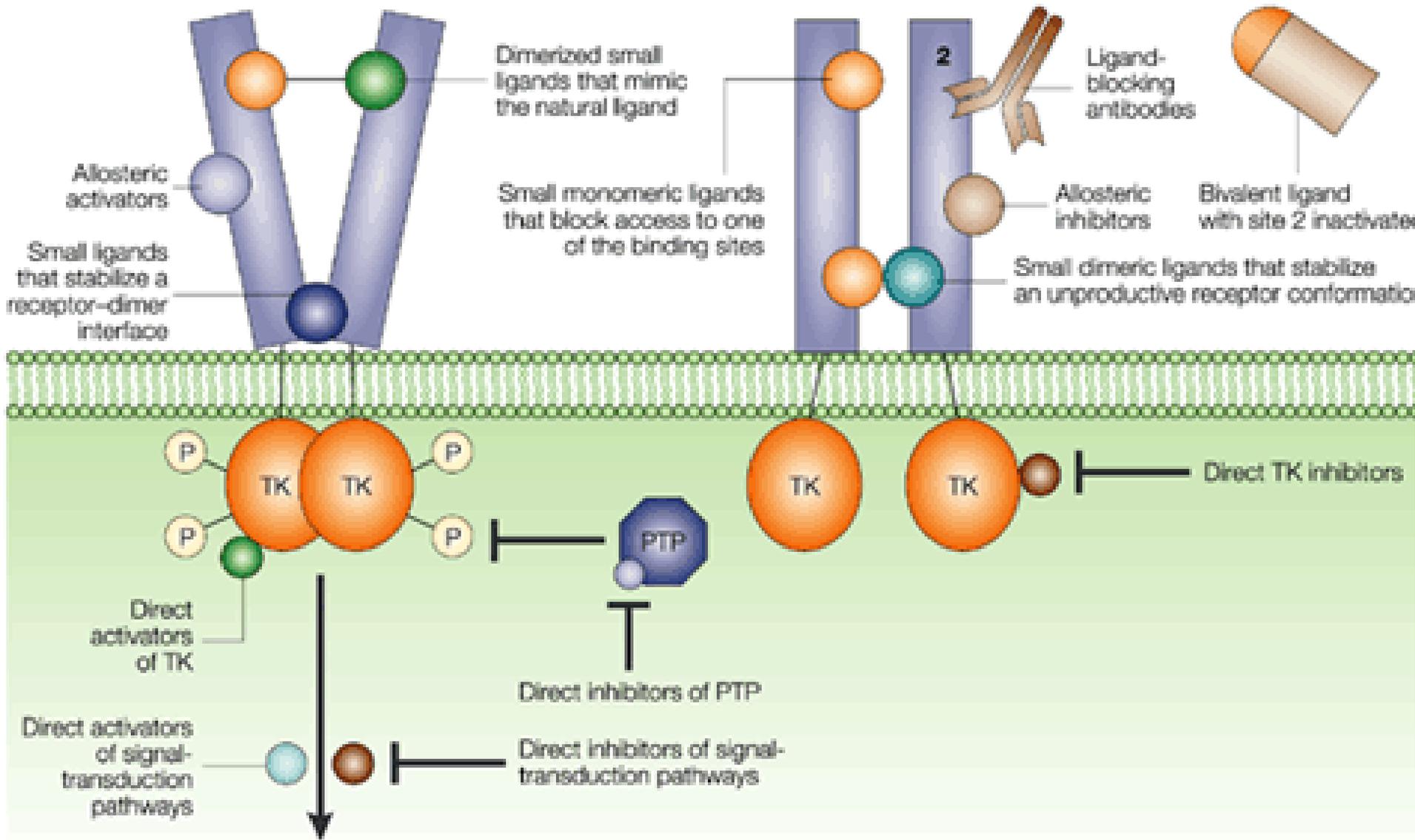
# Récepteurs à activité tyrosine kinase

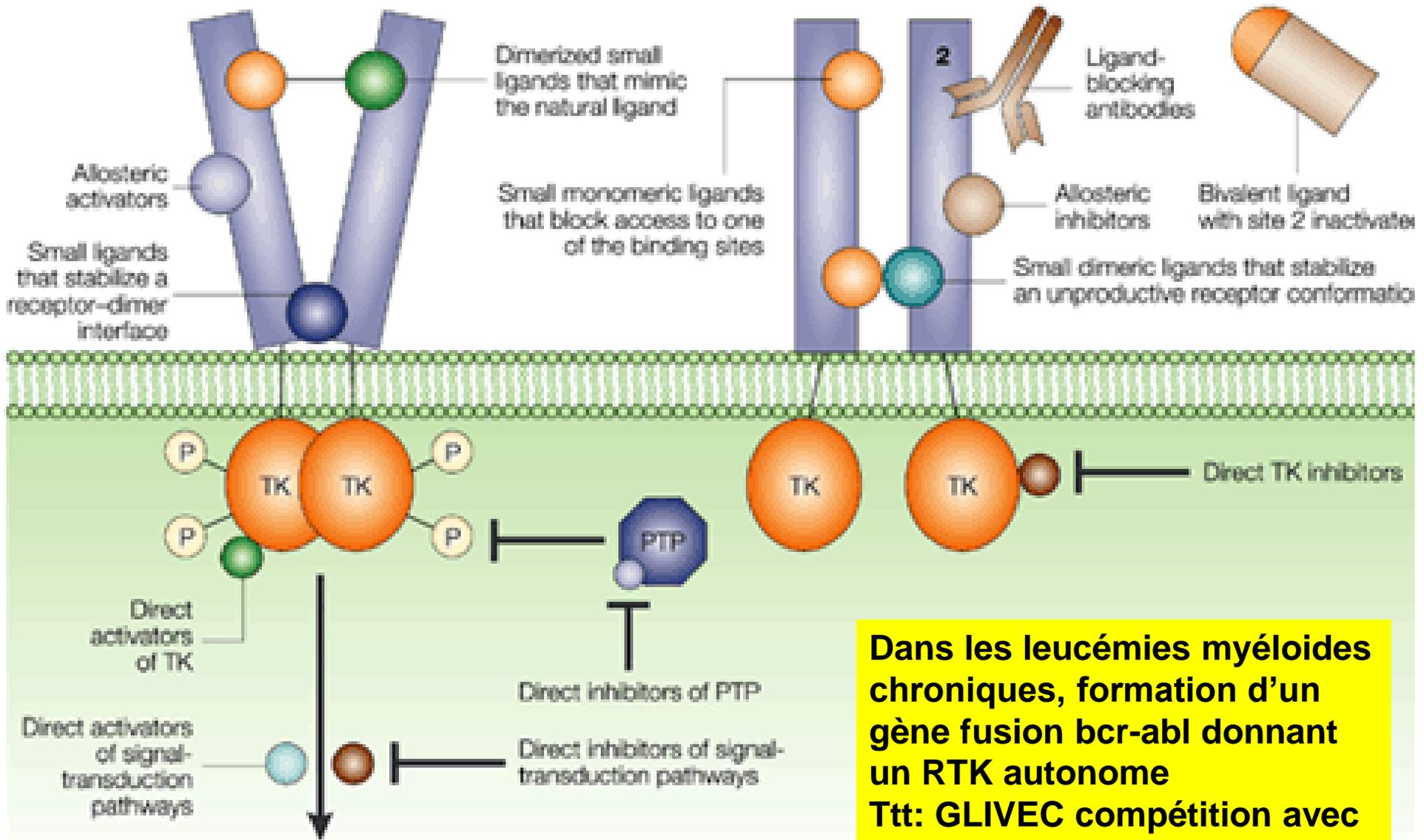




## Mutations inactivatrices du récepteur à l'insuline







**Dans les leucémies myéloïdes chroniques, formation d'un gène fusion bcr-abl donnant un RTK autonome**  
**Ttt: GLIVEC compétition avec l'ATP**

# Inherited kinasopathies

(OMIM number)

Tyrosine-kinases

Récepteurs à activité tyrosine-kinase

ALK (105590)	2p23	Neuroblastoma (316014)	AD
BTK (300300)	Xq21.3-q22	Agammaglobulinemia (300300)	XL
EFNB1 (300035)	Xq12	Craniofrontonasal syndrome (304110)	XL
EIF2AK3 (604032)	2p12	Wolcott-Rallison syndrome (226980)	AR
ERBB3 (190151)	12q13	Lethal congenital contractural syndrome type 2 (607598)	AR
FGFR1 (136350)	8p11.2-p11.1	Osteoglophonic dysplasia (166250), Pfeiffer syndrome (101600) and hypogonadotropic hypogonadism (146110)	AD
FGFR2 (176943)	10q26	Pfeiffer syndrome (101600), Apert syndrome (101200), Crouzon syndrome (123500) and lacrimoauriculodentodigital syndrome (149730)	AD
FGFR3 (134934)	4p16.3	Achondrodysplasia (100800), thanatophoric dysplasia types 1 and 2 (187600 and 187601) and Muenke syndrome (602849)	AD
FLT4 (136352)	5q35.3	Hereditary lymphedema type 1A (153100)	AD
GRK1 (180381)	13q34	Oguchi disease 1 (258100)	AR
INSR (147670)	19p13.2	Insulin-resistant diabetes with acanthosis (610549) and Donahue syndrome (246200)	AD, AR
JAK3 (600173)	19p13.1	Severe combined immunodeficiency (600802)	AR
KIT (164920)	4q12	Piebaldism (172800)	AD
LTK (151520)	15q15.1-q21.1	Systemic lupus erythematosus (152700)	AR
MERTK (604705)	2q14.1	Retinitis pigmentosa 38 (268000)	AR
MUSK (601296)	9q31.3-q32	Myasthenic syndrome (608931)	AR
NTRK1 (191315)	1q23-q24	Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (256800)	AR
NTRK2 (600456)	9q22.1	Early obesity, hyperphagia and developmental delay (600456)	AD
PANK2 (606157)	20p13-p12.3	Pantothenate kinase-type neurodegeneration (234200)	AR
PDGFRA (173490)	4q12	Gastrointestinal stromal tumour (606764)	AD
RET (164761)	10q11.2	Multiple endocrine neoplasia type 2B (162300), familial medullary thyroid carcinoma (155240), familial pheochromocytoma (171300) and Hirschsprung disease (142623)	AD
RET (164761)	10q11.2	Congenital failure of autonomic control (209880) and renal dysplasia (191830)	ND
ROR2 (602337)	9q22	Robinow syndrome (268310)	AR
TEK (600221)	9p21	Cutaneous and mucosal venous malformations (600195)	AD
ZAP70 (176947)	2q12	Severe-combined immunodeficiency (T cell-negative) (176947)	AR

## Inherited kinasopathies

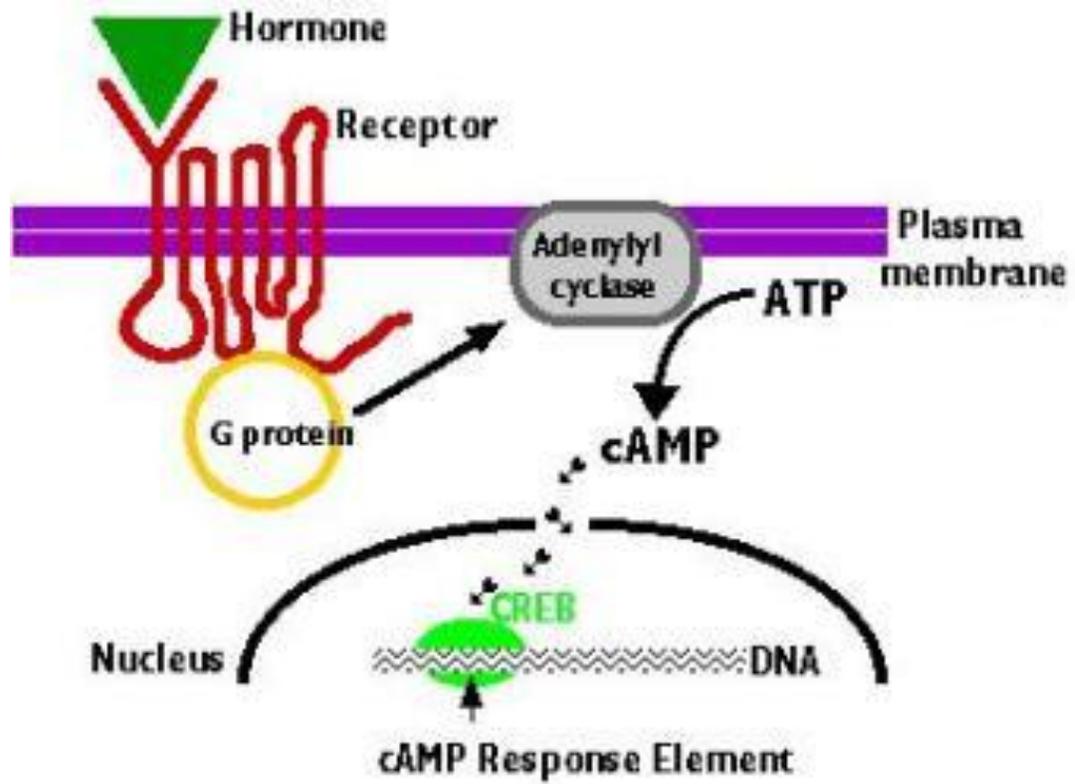
(OMIM number)

## Sérine-Thréonine kinases

### Récepteurs à activité sérine-thréonine-kinase

ACVR1 (102576)	2q23–q24	Fibrodysplasia ossificans progressiva (135100)	AD
ACVRL1 (601284)	12q13	Hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2 (600376)	AD
AKT2 (164731)	19q13.1–q13.2	Atypical lipodystrophy (125853)	AD
BMPR1B (603248)	4q23–q24	Brachydactyly type 2A (112600)	AD
BMPR2 (600799)	2q33	Primary pulmonary hypertension 1 (178600)	AD
BRAF (164757)	7q34	Cardio–facio–cutaneous syndrome (115150)	AD
CDKL5 (300203)	Xp22	Early infantile epileptic encephalopathy type 2 (300672)	XL
CHEK2 (604373)	22q12.1	Li–Fraumeni syndrome 2 (609265)	AD
ICK (612325)	6p12.3	Endocrine–cerebro–osteodysplasia (612651)	AR
IKBKG (300248)	Xq28	Hypohidrotic ectodermal dysplasia (300291) and incontinentia pigmenti type 2 (308300)	XL
IRAK4 (606883)	12q12	Invasive pneumococcal disease (610799) and pyogenic bacterial infections (607676)	AR
MAPK10 (602897)	4q21.3	Epileptic encephalopathy Lennox–Gaustaut type (606369)	AR
MEK1 (176872)	15q21	Cardio–facio–cutaneous syndrome (115150)	AD
MEK2 (601263)	7q32	Cardio–facio–cutaneous syndrome (115150)	AD
PHKA2 (306000)	Xp22.2–p22.1	Glycogen storage disease type 9A (types 1 and 2) (306000)	XL
PHKG2 (172471)	16p12.1–p11.2	Glycogen storage disease type 9C (172471)	AR
PINK1 (608309)	1p36	Early-onset Parkinson disease 6 (605909)	AR
PRKAR1A (188830)	17q23–q24	Primary pigmented nodular adrenocortical disease (610489) and Carney complex (160980)	AD
PRKCG (176980)	19q13.4	Spinocerebellar ataxia type 14 (605361)	AD
RAF1 (164760)	3p25	Noonan syndrome type 5 (611553) and LEOPARD syndrome type 2 (611554)	AD
RPS6KA3 (300075)	Xp22.2–p22.1	Coffin–Lowry syndrome (303600)	XL
STK11 (602216)	19p13.3	Peutz–Jeghers syndrome (175200)	AD
TGFBR1 (190181)	9q22	Loeys–Dietz syndrome (types 1A and 2A) (609192 and 608967)	AD
TGFBR2 (190182)	3p23	Loeys–Dietz syndrome (types 1B and 2B) (610168 and 610380)	AD
TRPM7 (605692)	15q21	Amyotrophic lateral sclerosis–Parkinsonism (105500)	ND
WNK4 (601844)	17q21–q22	Pseudohypo–aldosteronism type 2 (145260)	AD

- **I/ Modulation du message en fonction du ligand**
  - **1. Exemple et rappels sur les récepteurs nucléaires**
  - **2. sélectivité d'action**
    - a. Reconnaissance du ligand
    - b. Conformation du récepteur
    - c. Conversion périphériques
- **II/ Modulation du message au niveau des récepteurs**
  - **1. down régulation**
  - **2. récepteurs tyrosine kinase**
  - **3. récepteurs couplés protéine G**



# Pathologies liés aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G

Mutations du récepteur proprement dit  
Phénotype très précis et isolé

## 1- Mutations inactivatrices

Nombreuses souvent à l'origine de résistances hormonales (ligand)

- Défaut de liaison du ligand
- Défaut de transduction du signal (liaison peut rester normal)
- Défaut de localisation (ne parvient pas à la membrane)

## Mutations inactivatrices « loss of function » des récepteurs couplés à la protéine G

Receptor	Disease	Mechanism	Mode of inheritance	Reference
Arginine vasopressin receptor 2	Nephrogenic diabetes insipidus	Simple loss of function or constitutive desensitization	X-linked recessive	Fujiwara & Bichet <sup>79</sup>
Melanocortin 2 receptor	Familial glucocorticoid deficiency type 1	Simple loss of function	Autosomal recessive	Bailey <i>et al.</i> <sup>60</sup>
Luteinizing hormone receptor	Familial hypogonadism Leydig cell hypoplasia (males) Primary amenorrhea (females)	Simple loss of function	Autosomal recessive	Themmen & Huhtaniemi <sup>34</sup>
Follicle stimulating hormone receptor	Sperm-related hypofertility (males) Ovarian dysgenesis (females)	Simple loss of function	Autosomal recessive	Themmen & Huhtaniemi <sup>34</sup>
Gonadotropin-releasing hormone receptor	Central hypogonadotropic hypogonadism	Simple loss of function	Autosomal recessive	Bédécarrats & Kaiser <sup>37</sup>
KISS 1 receptor	Central hypogonadotropic hypogonadism	Simple loss of function	Autosomal recessive	de Roux <sup>40</sup>
NK3R (TACR3)	Central hypogonadotropic hypogonadism	Simple loss of function	Autosomal recessive	Tapaloglu <i>et al.</i> <sup>102</sup>
Prokineticin receptor 2	Central hypogonadotropic hypogonadism and anosmia (Kallmann syndrome)	Unknown	Autosomal recessive* Codominant* Digenic*	Sarfati <i>et al.</i> <sup>48</sup>
Relaxin receptor	Cryptorchidism in mice Unknown in humans	Simple loss of function Unknown	Unknown	Feng <i>et al.</i> <sup>103</sup>
Thyrotropin-releasing hormone receptor	Central hypothyroidism	Simple loss of function	Autosomal recessive	Collu <i>et al.</i> <sup>38</sup>
TSH receptor	Euthyroid hyperthyrotropinemia Congenital hypothyroidism	Simple loss of function	Autosomal dominant Autosomal recessive	Vassart <sup>104</sup>
Growth-hormone-releasing hormone	Short stature (growth hormone deficiency)	Simple loss of function	Autosomal recessive	Martari & Salvatori <sup>36</sup>
Ghrelin receptor	Short stature	Loss of basal activity	Dominant*	Pantel <i>et al.</i> <sup>52</sup>
Melanocortin 4 receptor	Extreme obesity	Loss of basal activity	Codominant	Srinivasan <i>et al.</i> <sup>49</sup>
Parathyroid hormone and parathyroid related protein	Bloomstrand chondrodysplasia	Simple loss of function	Autosomal recessive	Thakker <i>et al.</i> <sup>105</sup>
Calcium-sensing receptor	Benign familial hypocalciuric hypercalcemia Neonatal severe primary hyperparathyroidism	Simple loss of function	Autosomal dominant Autosomal recessive	Riccardi & Brown <sup>45</sup>

All receptors are members of subfamily A apart from parathyroid hormone receptor and parathyroid related protein receptor (subfamily B), growth-hormone-releasing hormone receptor (subfamily B) and calcium sensor (subfamily C). \*Mode of inheritance is uncertain.

# Pathologies liés aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G

Mutations du récepteur proprement dit

**Phénotype très précis et isolé**

**1- Mutations inactivatrices**

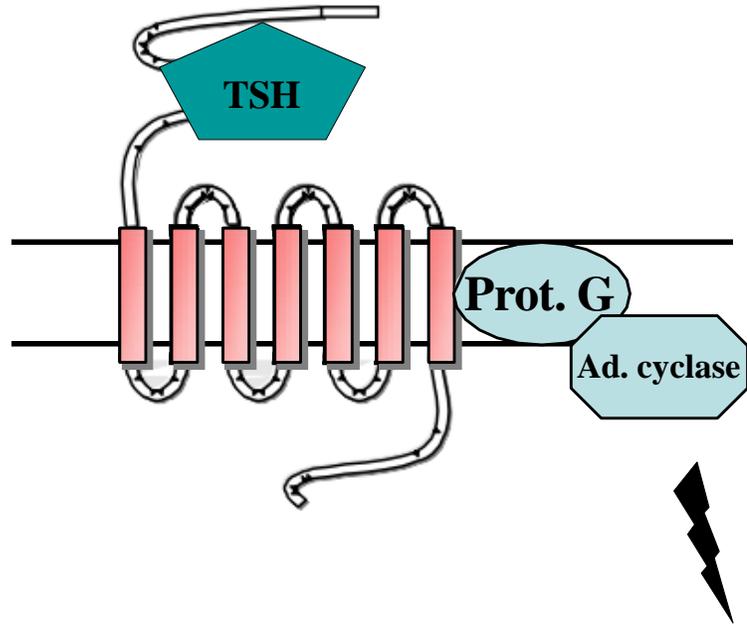
**2- Mutations activatrices**

**germinales**

**somatiques**

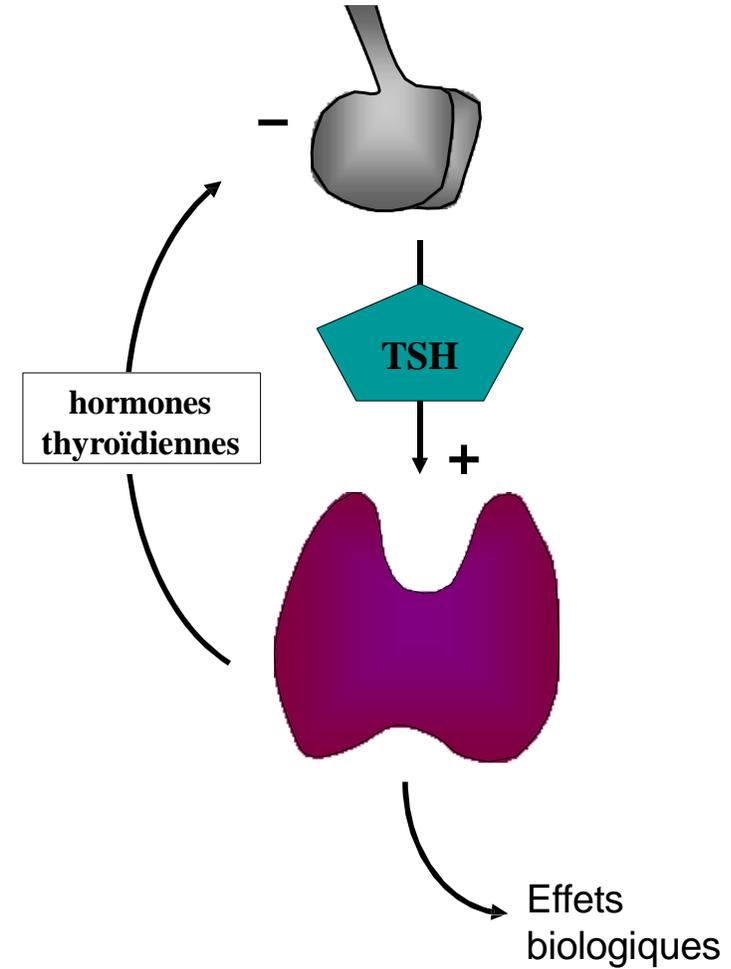
## Mutations activatrices « gain of function » des récepteurs couplés à la protéine G

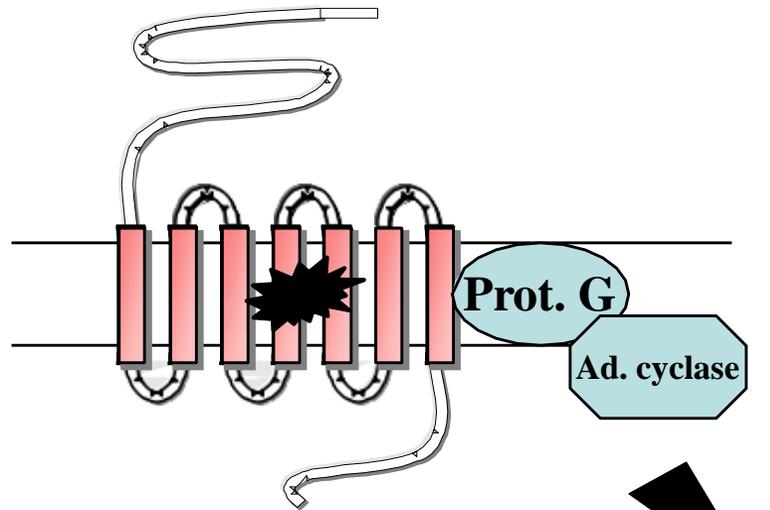
Receptor	Disease	Mechanism	Mode of inheritance	References
<i>Germ line mutations</i>				
Arginine vasopressin receptor 2	Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis	Increased constitutive activity	X-linked dominant	Feldman <i>et al.</i> <sup>66</sup>
Luteinizing hormone receptor	Male-limited precocious puberty	Increased constitutive activity	Autosomal dominant	Shenker <sup>73</sup>
Follicle stimulating hormone receptor	In females: spontaneous ovarian hyperstimulation syndrome	Broadening of specificity and constitutivity	Autosomal dominant	Smits <i>et al.</i> <sup>90</sup> Vasseur <i>et al.</i> <sup>91</sup>
TSH receptor	Nonautoimmune familial hyperthyroidism Familial pregnancy-limited hyperthyroidism	Increased constitutive activity Broadening of specificity	Autosomal dominant One dominant germ line family described	Vassart <sup>104</sup> Rodien <i>et al.</i> <sup>89</sup>
KISS 1 receptor	Precocious puberty	Decreased desensitization	One isolated case described	Teles <i>et al.</i> <sup>78</sup>
Parathyroid hormone and parathyroid related protein receptors	Jansen metaphyseal chondrodysplasia	Increased constitutive activity	Autosomal dominant	Thakker <i>et al.</i> <sup>105</sup>
Calcium-sensing receptor	Familial hypocalcemic hypercalciuria (autosomal dominant hypoparathyroidism) Bartter syndrome type V	Increased sensitivity to calcium Fully activated at physiological calcium concentrations	Autosomal dominant Autosomal dominant	Riccardi & Brown <sup>45</sup> Vargas-Poussou <i>et al.</i> <sup>84</sup>
$\alpha_{2A}$ -Adrenergic receptor	Associated with type 2 diabetes mellitus	Increased expression in islets controls negatively insulin secretion	Associated with type 2 diabetes mellitus	Rosengren <i>et al.</i> <sup>82</sup>
<i>Somatic mutations</i>				
Luteinizing hormone receptor	Leydig cell adenomas with precocious puberty	Increased constitutive activity	NA	Shenker <sup>73</sup>
TSH receptor	Autonomous thyroid adenomas (rare carcinomas)	Increased constitutive activity	NA	Vassart <sup>104</sup>
All receptors are members of subfamily A apart from parathyroid hormone receptor and parathyroid-related protein receptor (subfamily B) and the calcium-sensing receptor (subfamily C). Abbreviations: GPCRs, G protein-coupled receptors; NA, not applicable.				



Effets biologiques cellulaires :

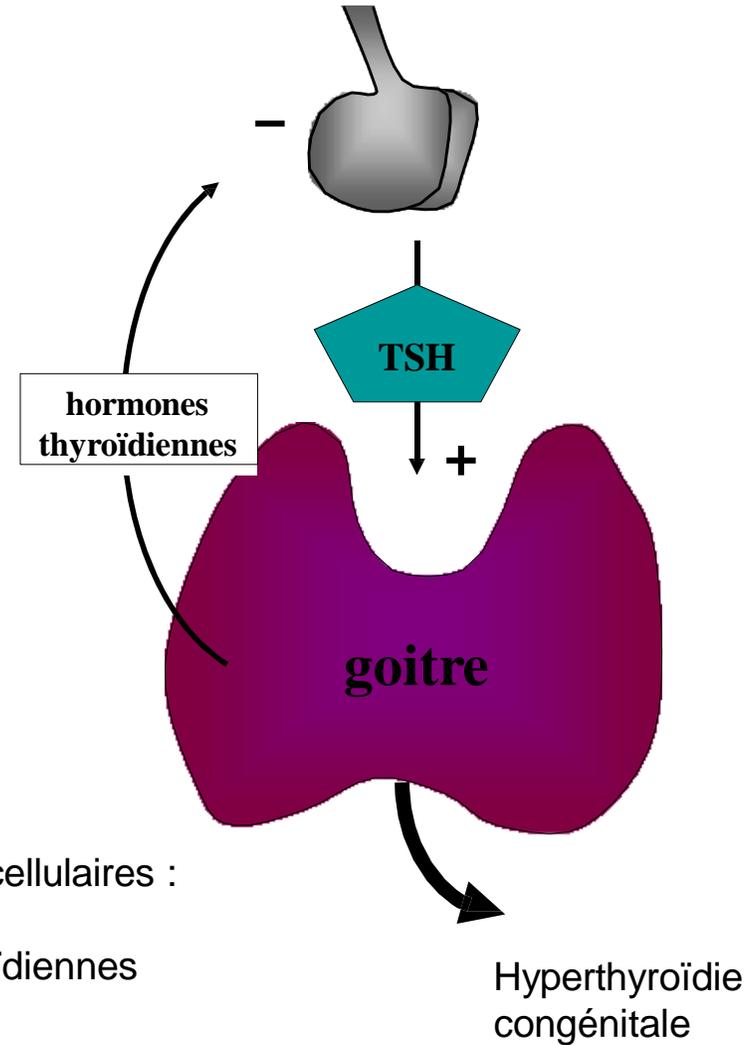
- prolifération
- biosynthèse des hormones thyroïdiennes

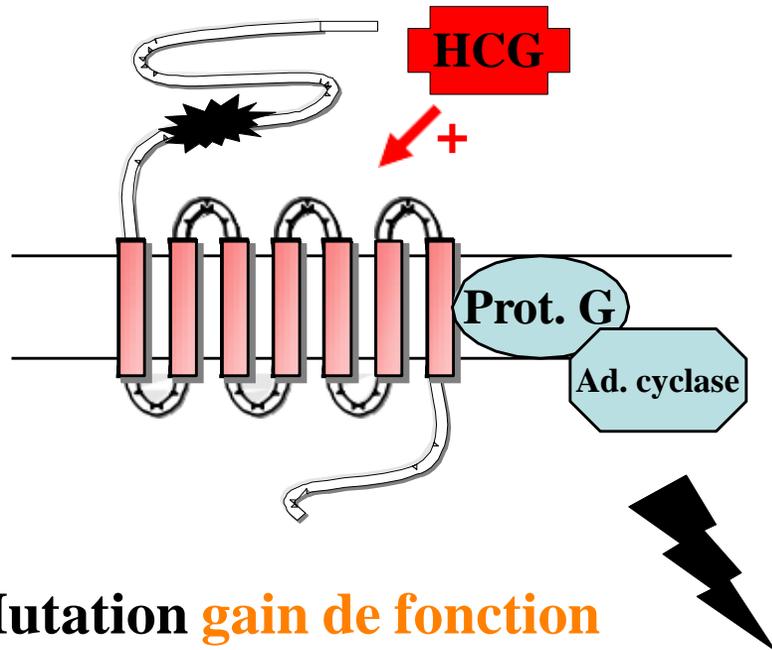




**Mutation gain de fonction**  
**germinale**

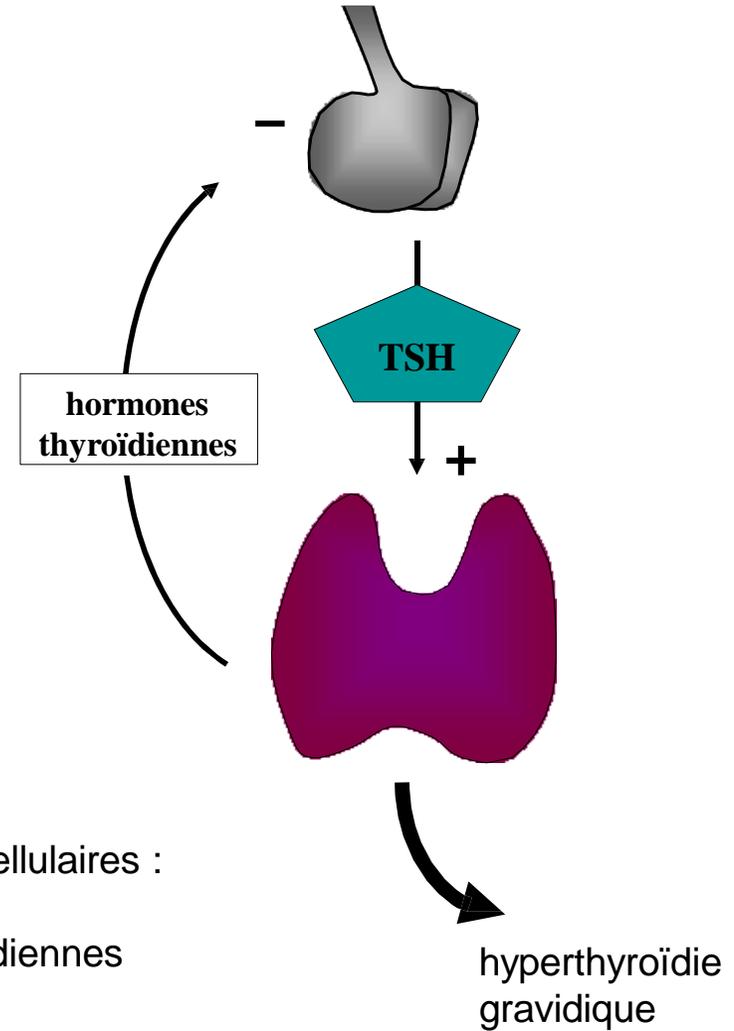
- Majoration des effets biologiques cellulaires :
- prolifération cellulaire
  - biosynthèse des hormones thyroïdiennes

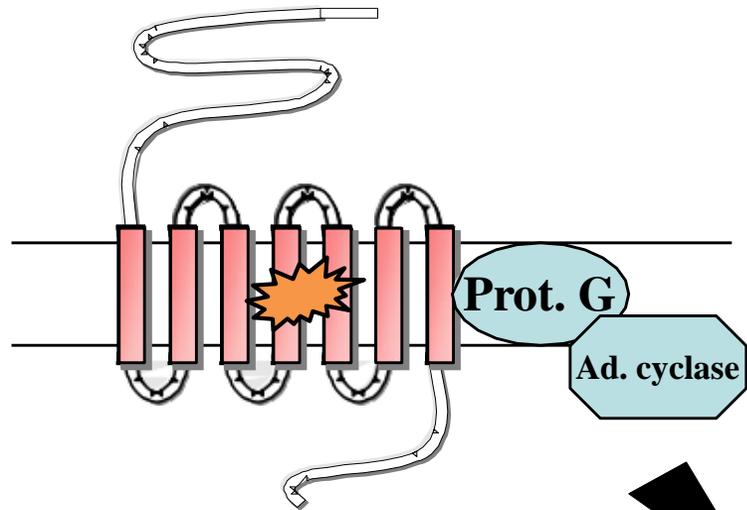




**Mutation gain de fonction  
germinale**

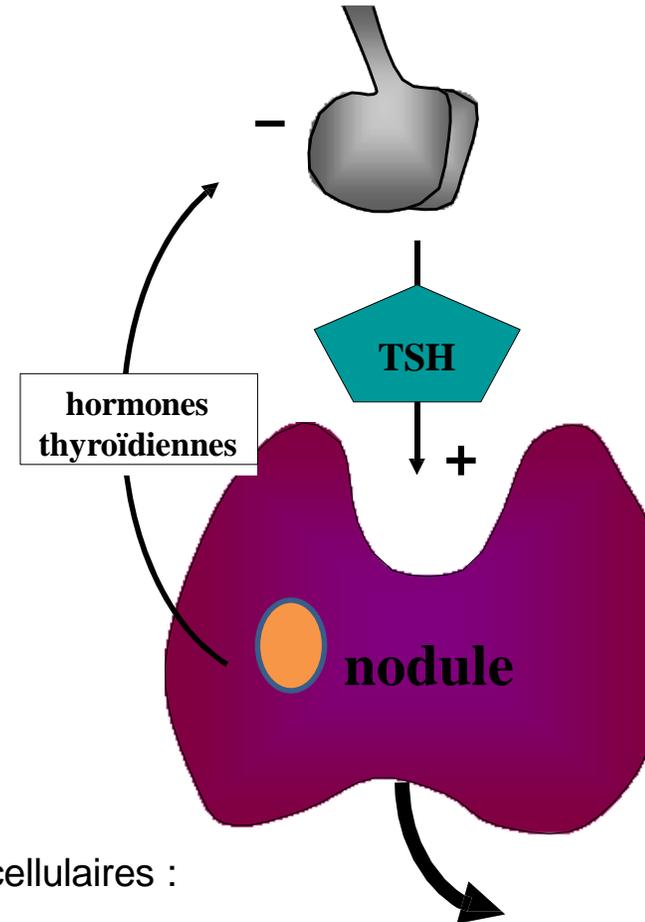
- Majoration des effets biologiques cellulaires :
- prolifération cellulaire
  - biosynthèse des hormones thyroïdiennes

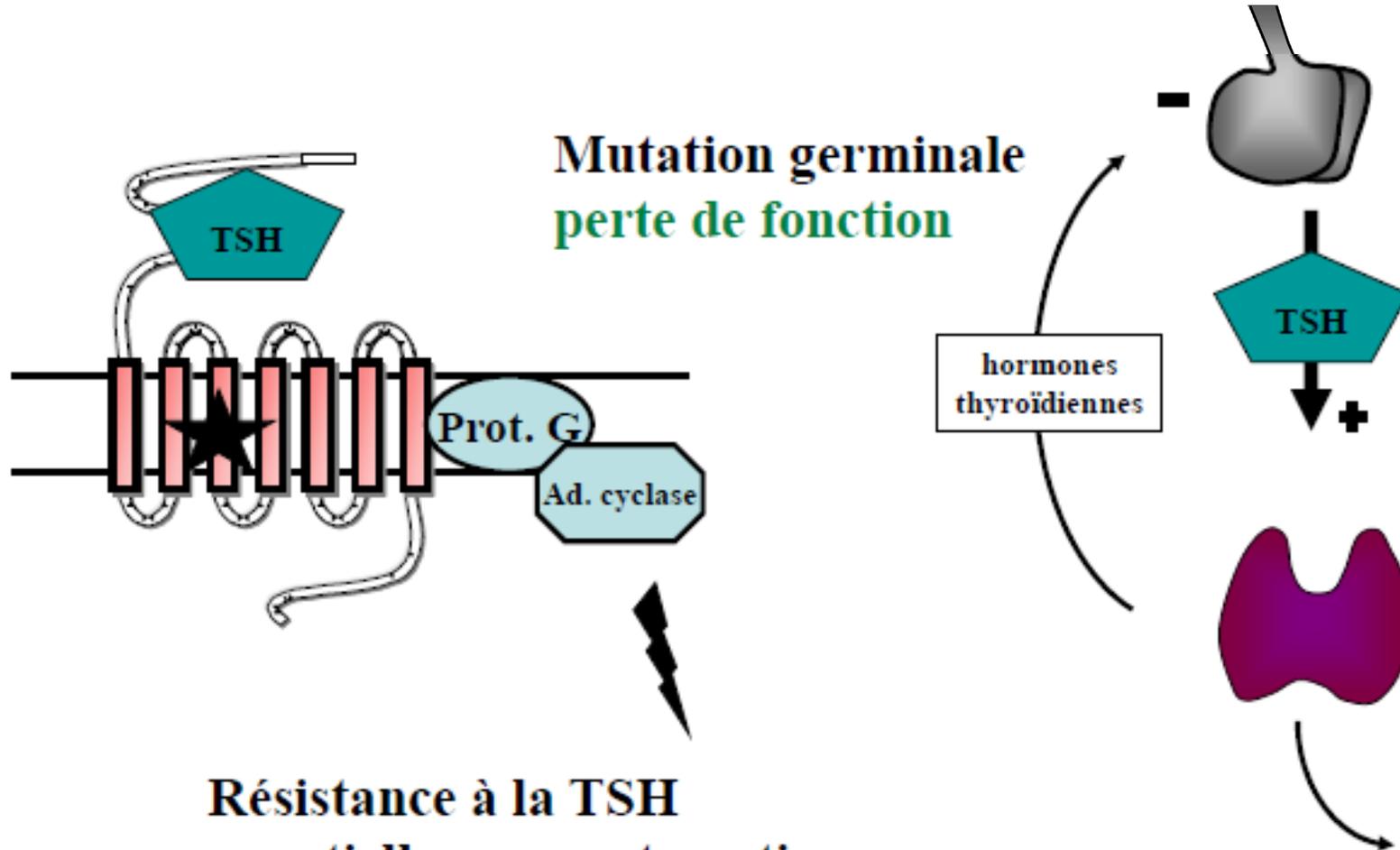




**Mutation gain de fonction somatique**

- Majoration des effets biologiques cellulaires :
- prolifération cellulaire
  - biosynthèse des hormones thyroïdiennes





## Résistance à la TSH

- partielle : asymptomatique
- totale : hypothyroïdie congénitale

# Pathologies liés aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G

## Mutations du récepteur proprement dit

**Phénotype très précis et isolé**

**1- Mutations inactivatrices**

**2- Mutations activatrices**

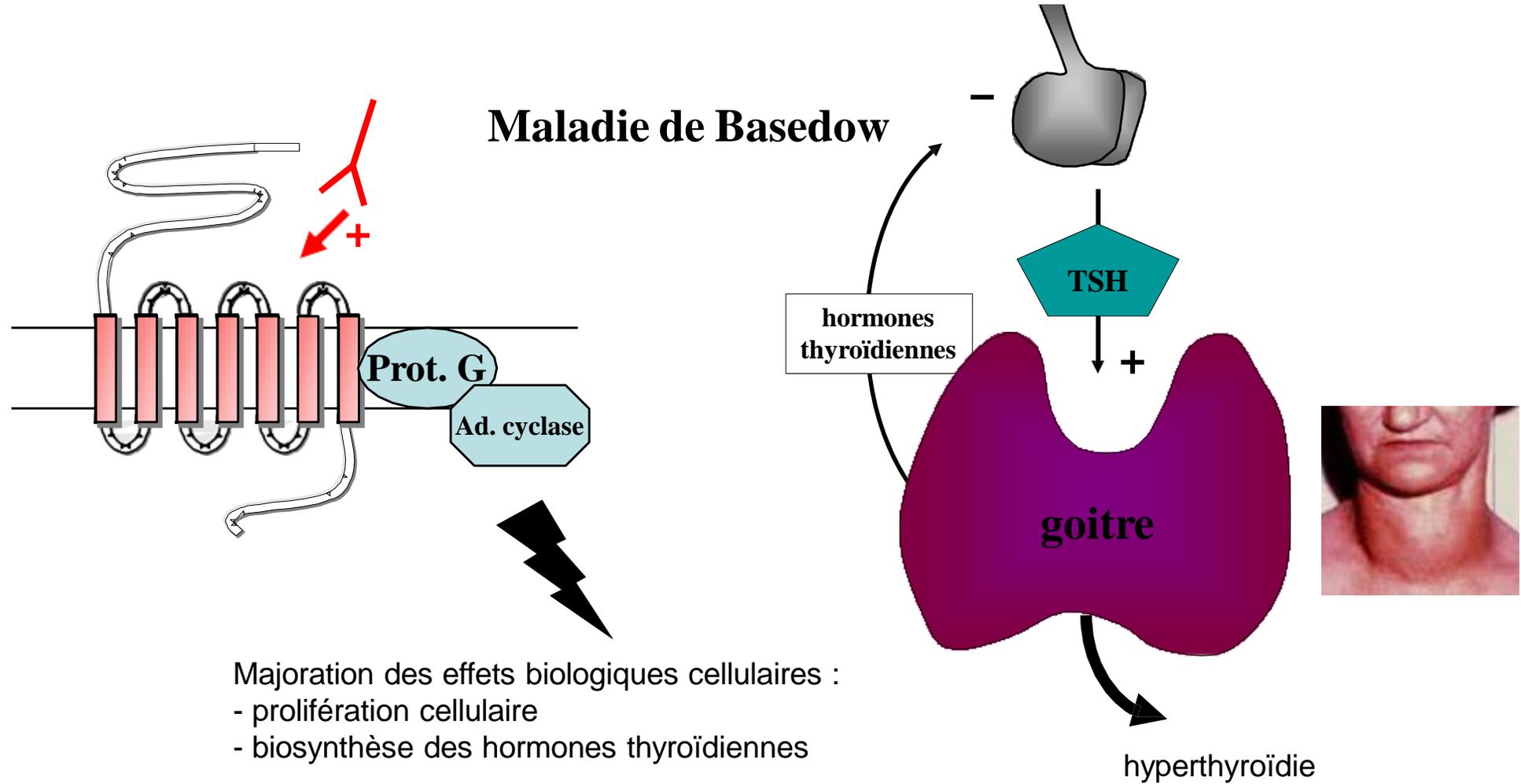
**3- Polymorphismes ? Susceptibilité à des maladies**

- Récepteurs adrénergiques liés à des maladies cardiaques ( $\beta_3$  à l'obésité ?)

- Récepteurs de l' $\alpha$ MSH (MC4R)

**4- Autoimmunité**

**Autoanticorps contre le récepteur à la TSH donne une maladie de Basedow (hyperthyroïdie)**



# Pathologies liés aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G

## Mutations du récepteur proprement dit

**Phénotype très précis et isolé**

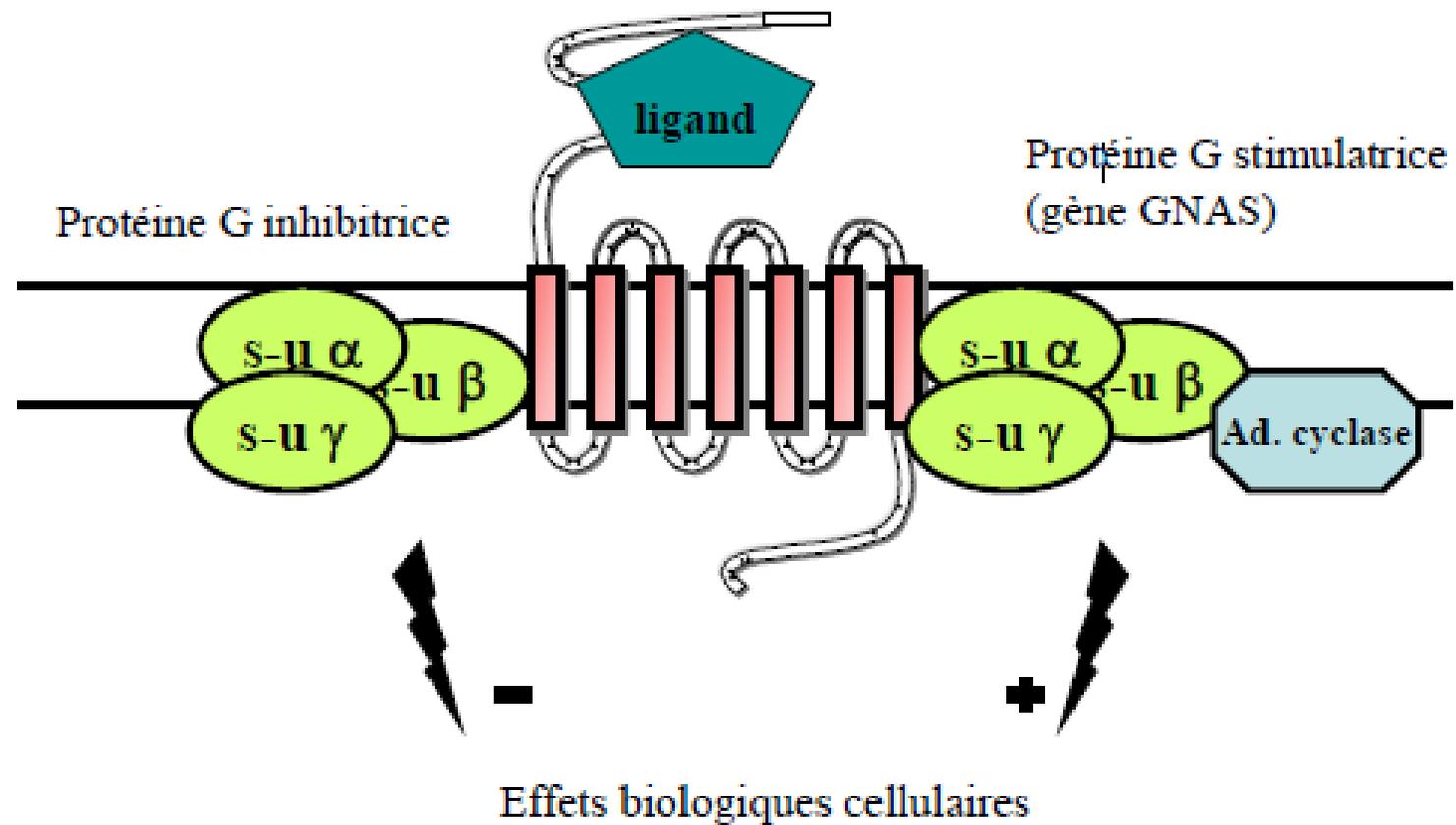
- 1- **Mutations inactivatrices**
- 2- **Mutations activatrices**
- 3- **Polymorphismes ? Susceptibilité à des maladies**
- 4- **Autoimmunité**

## Mutations de la voie de signalisation

**Phénotype multiple**

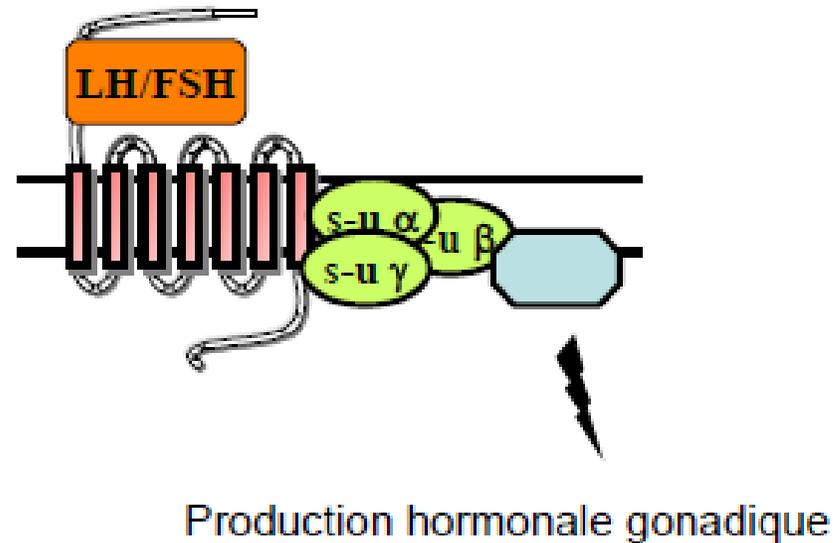
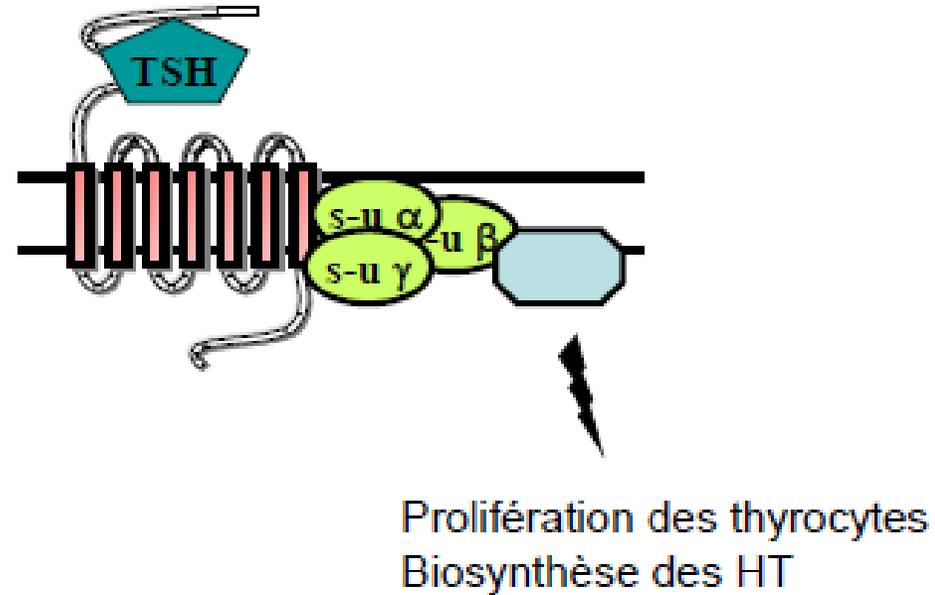
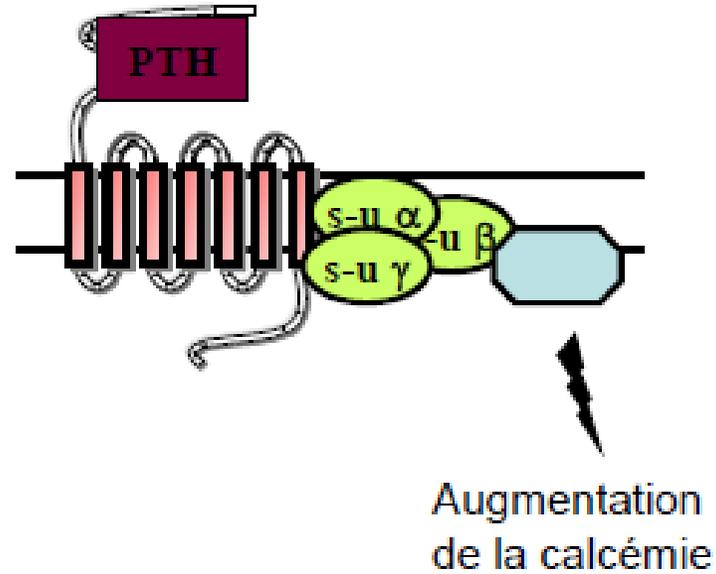
- 1- **Mutations de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G**

# Les protéines G

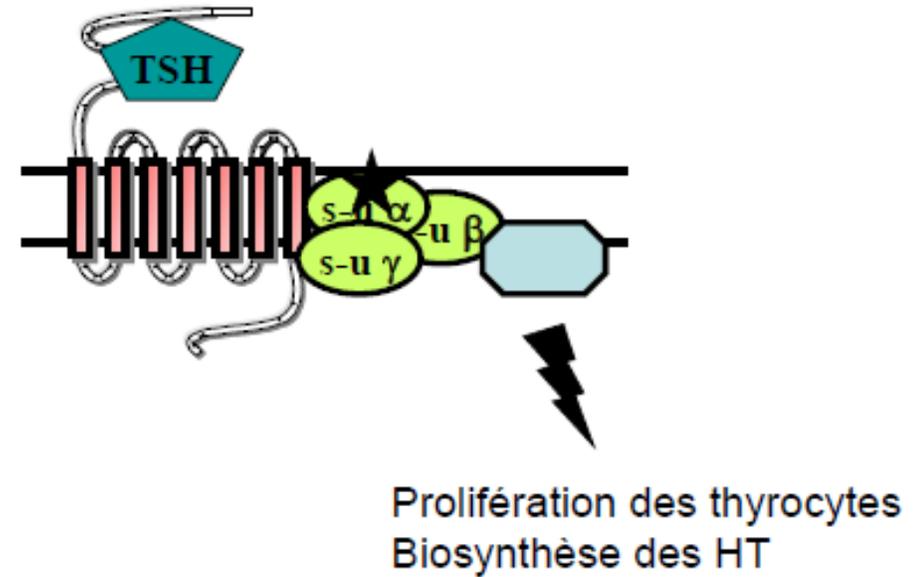
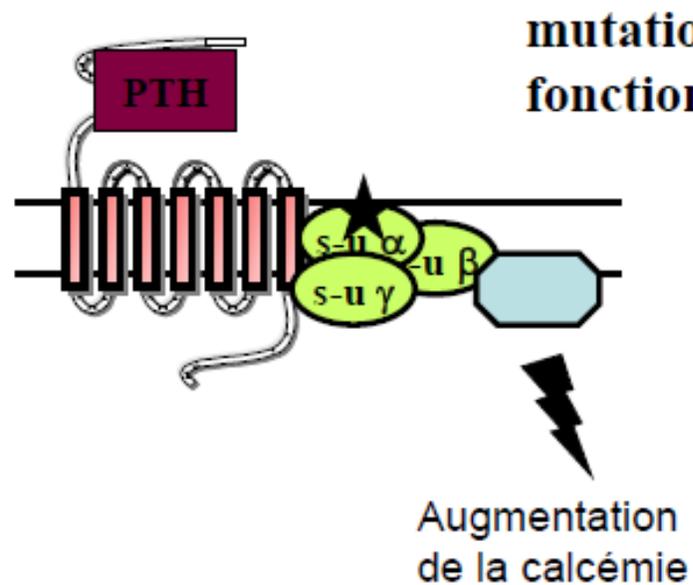


# Ex d'anomalie de la prot Gs

Rappel : RCPG

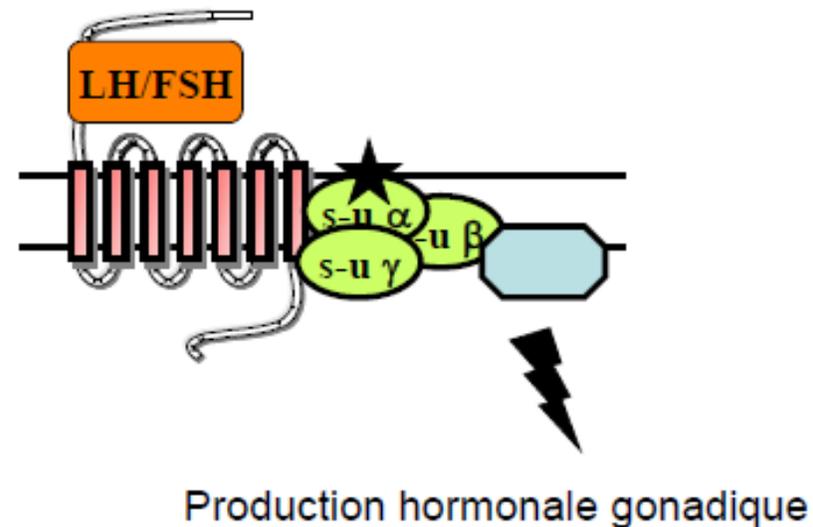


# Ex d'anomalie de la prot Gs



## Syndrome de Mc Cune - Albright

- PTH : dysplasie osseuse
- TSH : hyperthyroïdie + goitre
- LH/FSH : puberté précoce
- autres : adénome à GH, hyperplasie surrénalienne ...



# Syndrome de Mac Cune-Albright



*Ann Dermatol Venerol 2016;143:21*

Triade classique :

- 1) **dysplasie fibreuse (DF)**  
polyostotique
- 2) **taches cutanées « café au lait »**
- 3) **Puberté précoce** et autres  
endocrinopathies  
d'hyperfonctionnement



# Pathologies liés aux récepteurs membranaires couplés aux protéines G

## Mutations du récepteur proprement dit

**Phénotype très précis et isolé**

- 1- **Mutations inactivatrices**
- 2- **Mutations activatrices**
- 3- **Polymorphismes ? Susceptibilité à des maladies**
- 4- **Autoimmunité**

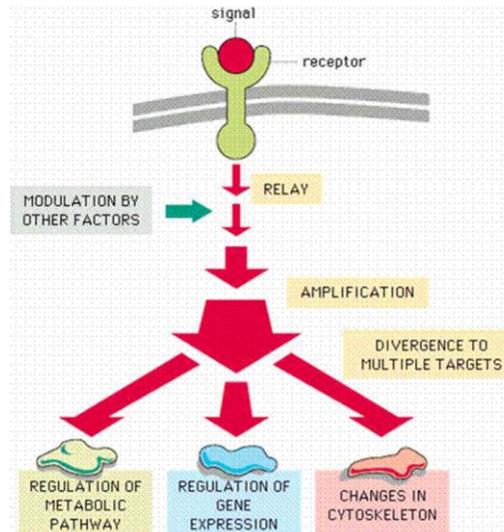
## Mutations de la voie de signalisation

**Phénotype multiple**

- 1- **Mutations de la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G**
- 2- **Mutations de la protéine-kinase A**

**Somatique dans la surrénale : Syndrome de Carney**

- 1 récepteurs  $\longrightarrow$  plusieurs ligands
- 1 ligand  $\longrightarrow$  plusieurs récepteurs
- 1 ligand + 1 récepteur  $\longrightarrow$  plusieurs effets
- Effet cellulaire =  $f^\circ$ ( récepteur , ligand , type cellulaire)
- Sans oublier les interactions entre les voies de signalisation



- **Contact**

Dr Florence Roucher-Boulez [florence.roucher@chu-lyon.fr](mailto:florence.roucher@chu-lyon.fr)

Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire -Centre de Biologie Pathologie Est